Münchener Medizinische Wochenschrift

21. April 1961 103. Jahrg. Heft 16

Schriftleitung: *Hans Spatz* und *Walter Trummert*, München 38, Eddastraße 1
Verlag: *J. F. Lehmann*, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28. Telefon 530079

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *J. Ströder*)

Die geburtsbedingten Hirnschädigungen des Neugeborenen*)

von H. HAUPT

Zusammenfassung: Unter dem Begriff „geburtsbedingte Hirnschädigung" sind intrakranielle Verletzungen und sonstige, im Zusammenhang mit der Geburt entstehende Hirnschädigungen, z. B. hypoxischer Natur, zusammengefaßt. Bei ihrer Entstehung kommen Vorschädigungen, Disposition, geburtsmechanische Einwirkungen, Hypoxämie, Störungen im Gefäß-, Thrombozyten- und Gerinnungsapparat als Ursachen bzw. Teilursachen in Frage.

Es werden verschiedene Entstehungsmechanismen von geburtsbedingten Hirnschädigungen besprochen. Besondere Beachtung verdient dabei die Tatsache, daß die Hirnschädigung mit Beendigung der Geburt ihren endgültigen Schweregrad noch nicht erreicht zu haben braucht, sondern daß eine Vergrößerung des ursprünglichen Schadens durch Nachblutungen indirekt und als Folge gestörter vegetativer Funktionen möglich ist.

Das wechselvolle klinische Bild wird beschrieben. Da der sog. Spätblutungstyp günstigere therapeutische Chancen bietet, wird besonders auf seine Initialsymptome hingewiesen.

Als diagnostische Hilfsmittel werden (neben den rein klinischen Befunden) verschiedene Liquoruntersuchungsmethoden, die Beachtung einer flüchtigen Hornhauttrübung und von Vestibularsymptomen sowie die Elektroenzephalographie erwähnt. Eine Liquor-Frühpunktion wird als diagnostische Routinemethode abgelehnt und soll lediglich Sonderfällen vorbehalten bleiben.

Eine differentialdiagnostische Abtrennung ist vor allem gegenüber Neugeborenenkrankheiten notwendig, welche mit Zyanose, Atemstörungen, neurologischen Symptomen und schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes einhergehen. Die Differentialdiagnose gegenüber den wichtigsten in Frage kommenden Krankheitsbildern wird besprochen.

Die therapeutischen Möglichkeiten können nur in einer, mit den speziellen Problemen vertrauten und entsprechend eingerichteten Kinderklinik voll ausgeschöpft werden. Sie umfassen allgemeine und pflegerische Maßnahmen, Schock- und Kreislauftherapie sowie Eingriffe in den Blutstillungsmechanismus. Besonderer Wert ist darauf zu legen, daß den frühzeitig und konsequent durchgeführten aktiven Maßnahmen eine möglichst anhaltende Phase absoluter Ruhigstellung folgt. Eine Polypragmasie ist in jedem Falle zu vermeiden.

Neben vorsorglicher Schwangerenberatung und -betreuung und schonender Geburtsleitung wird zur Prophylaxe die gezielte Vitamin K-Verabreichung an alle gefährdeten Neugeborenen (nach Geburtskomplikationen, bei Frühgeborenen und schweren Neugeborenenkrankheiten) empfohlen. Die Prophylaxe-Dosis beträgt 1 mg Konakion i. m. am ersten Lebenstag.

Summary: Brain Damage due to Birth Injury in the Newborn. Brain damage due to birth injury includes intracranial injuries and other brain lesions associated with birth e.g. of a hypoxic nature. Causes or partial causes for these are previous damage, predisposition, causes due to the mechanism of delivery, hypoxaemia and abnormalities of the vessels and of the thrombocytes and coagulation mechanism.

The different ways in which brain lesions due to birth injuries develop are discussed. The fact must be emphasized that the brain lesions do not necessarily reach their final degree of severity immediately after birth, but it is possible that an extension of the original lesion can occur as a result of later haemorrhages or disturbed vegetative functions. The many-sided clinical picture is described. Since the socalled delayed haemorrhages offer more favourable therapeutic possibilities the initial symptoms of these cases are particularly pointed out.

In addition to the actual clinical findings, aids to diagnosis are the various methods for the investigation of the cerebrospinal fluid, the observation of the transient corneal opacity, vestibular symptoms and electroencephalography. An early investigation of the cerebrospinal fluid is contraindicated as a routine diagnostic method and should be reserved for special cases only.

In the differential diagnosis, diseases of the newborn which are associated with cyanosis, respiratory disturbances, neurological symptoms and deterioriation of the general condition, must be considered. The most common diseases which must be born in mind in the differential diagnosis are discussed. The therapy can only be adequately carried out in a well-equipped children's hospital which is familiar with the special problems. The therapy includes all nursing measures, treatment of shock and circulatory disorders, as well as the arresting of haemorrhage. It must be particularly emphasized that as long a period of absolute rest as possible should follow the early active measures. Polypragmatism must always be avoided. Besides prophylactic care in pregnancy and careful obstetric management, the prophylactic administration

*) Fortbildungsaufsatz auf Wunsch der Schriftleitung.

of vitamin K is recommended in all newborn infants in the case of birth complications, prematurity and severe diseases of the newborn. The prophylactic dose is 1 mg. Konakion i.m. on the first day.

Résumé: Les lésions cérébrales, dues à la naissance, du nouveau-né. Sous le nom de « lésion cérébrale due à la naissance » on entend les blessures intracraniennes et autres lésions cérébrales, par ex. de nature hypoxique, apparues comme étant en relation avec la naissance. Lors de leur apparition, entrent en ligne de compte des prélésions, la disposition, des influences du mécanisme de l'accouchement, de l'hypoxémie, des troubles dans l'appareil vasculaire, thrombocytaire et de coagulation comme étant des causes possibles ou partielles.

L'auteur examine divers mécanismes de formation de lésions cérébrales dues à la naissance. A ce propos, ce fait mérite une attention particulière que la lésion cérébrale n'a pas forcément atteint son ultime degré de gravité avec la fin de la naissance, mais qu'un accroissement de la lésion initiale par hémorragies secondaires est indirectement possible comme suite de fonctions végétatives perturbées.

L'auteur décrit le tableau clinique mouvementé. Comme le type dit d'hémorragie tardive offre des chances thérapeutiques plus favorables, l'auteur insiste particulièrement sur les symptômes initiaux chez ce type.

En tant que procédés diagnostiques, l'auteur mentionne (outre les status purement cliniques) différentes méthodes d'examen du liquide céphalo-rachidien, l'observation d'une opacité passagère de la cornée et de symptômes vestibulaires, de même que l'électro-encéphalographie. Une ponction précoce du liquide céphalo-rachidien en tant que méthode diagnostique courante est rejetée et réservée uniquement à des cas spéciaux.

Une délimitation par diagnostic différentiel est nécessaire avant tout par rapport aux maladies des nouveau-nés, accompagnées de cyanose, de dyspnée, de symptômes neurologiques et d'atteinte grave de l'état général. Le diagnostic différentiel par rapport aux tableaux cliniques les plus importants entrant en ligne de compte fait l'objet d'une discussion.

Les possibilités thérapeutiques ne peuvent être épuisées totalement que dans une clinique pédiatrique rompue à ces problèmes spéciaux et aménagée en conséquence. Elles comprennent des mesures générales et concernant les soins, la thérapeutique de choc et circulatoire de même que des interventions dans le mécanisme de l'hémostase. Il convient d'accorder une valeur particulière au fait qu'à des mesures actives prises en temps opportun et effectuées conséquemment succède une phase aussi longue que possible d'immobilisation absolue. Il importe en tout cas d'éviter une polypragmasie.

A côté d'une surveillance et d'un conseil judicieux des femmes enceintes et d'une direction ménageante de l'accouchement, l'auteur recommande comme prophylaxie l'administration dirigée de vitamine K à tous les nouveau-nés en danger (à la suite de complications de la naissance, chez les prématurés et dans le cas de maladies graves des nouveau-nés). La dose prophylactique comporte 1 mgr. de Konakion en intramusculaire le premier jour de la vie.

Inhaltsübersicht

Seit langem ist man von der Auffassung abgerückt, daß alle im Zusammenhang mit der Geburt auftretenden Fälle von Hirnschädigung traumatischen Ursprungs seien. Auch ist bekannt, daß eine traumatische Hirnschädigung nicht unbedingt mit einer Hirnblutung gleichzusetzen ist. Da nach dem klinischen Bild die Entscheidung, ob eine Blutung oder eine sonstige geburtsbedingte Schädigung vorliegt, meist nicht möglich ist, sollte heute die klinische Diagnose „Hirnblutung" besser durch den weitergefaßten Begriff „geburtsbedingte Hirnschädigung", oder falls sie noch umfassender sein soll, durch „perinatale Hirnschädigung" — genauer: „perinatal erworbene Hirnschädigung" — ersetzt werden.

Die **geburtsbedingte Hirnschädigung,** d. h., die im Zusammenhang mit dem Geburtsvorgang eingetretene Läsion des Gehirns spielt in der Neugeborenenpathologie eine außerordentlich große Rolle, und zwar bezogen sowohl auf das schwere Krankheitsbild und die oft ungünstige Prognose wie auf die Häufigkeit ihres Auftretens. Im Untersuchungsgut von *Zacherl* (1958) traten intrakranielle Läsionen in 1,26% aller Kliniksgeburten auf, und die Mortalität in dieser Gruppe betrug 69% (86). Die intrakraniellen Läsionen machten fast drei Viertel aller Geburtsverletzungen aus. Die hohe primäre kindliche Mortalität bei Geburt aus Beckenendlage (durchschnittlich ca. 10%) muß zum größten Teil der Belastung des kindlichen Schädels mit ihren Folgen zur Last gelegt werden (86). Bei Frühgeborenen treten geburtsbedingte Hirnschädigungen viel häufiger auf, als bei reifen Neugeborenen. Die Zahlenangaben hierüber schwanken allerdings außerordentlich (78, 84, 85). Sicher beeinflussen die zerebralen Schädigungen die Sterblichkeit der Frühgeborenen sehr stark.

Leider sind die therapeutischen Möglichkeiten bei diesem so wichtigen und schweren Krankheitsbild heute noch sehr gering, immerhin konnte an anderer Stelle gezeigt werden, daß es mit Hilfe konsequent durchgeführter geeigneter Maßnahmen möglich ist, die Letalität und Schwere der Krankheit zu beeinflussen (19). Es erscheint daher begründet, einen Überblick über diese bedeutendste der geburtsbedingten Schädigungen zu geben.

Entstehungsmechanismen und -ursachen

Bei der Entstehung einer geburtsbedingten Hirnschädigung wirken Disposition des Patienten, vorangegangene Schädigungen sowie Art und Schweregrad der mechanischen Einwirkung unter der Geburt zusammen.

Eine spezielle Disposition besteht beim **Frühgeborenen** infolge der leichteren Kompressibilität des Schädels und der größeren Zerreißlichkeit seiner Kapillaren und übrigen Blutgefäße (52, 84, 85). Diese Voraussetzungen sind im allgemeinen um so stärker ausgeprägt, je früher der Zeitpunkt der Geburt vor dem normalen Termin liegt und je unreifer das Kind ist. Eine ähnliche, unterschiedlich stark ausgeprägte Disposition kann auch beim reifen Neugeborenen bestehen. Sie kann gefördert werden durch verschiedene Noxen, die vor oder zu Beginn der Geburt auf den kindlichen Organismus eingewirkt haben und am häufigsten über den Weg der Hypoxie die Kapillarfunktion schädigen sowie die Kreislaufverhältnisse, besonders im Bereich des Gehirns, ungünstig beeinflussen können (47, 52, 53). Bei Vorliegen einer stärkeren primären oder sekundär ausgelösten Disposition kann bereits die mechanische Einwirkung des normalen Geburtsablaufes zur Traumatisierung führen, während normalerweise diese Belastung ohne gröbere und bedeutende Schäden überstanden wird, da ja die Geburt ein physiologischer Vorgang ist. Bei stärkerer mechanischer Belastung des kindlichen Organismus unter der Einwirkung einer schweren oder pathologischen Geburt tritt dagegen häufiger die Bedeutung einer Disposition des Kindes in den Hintergrund.

Geburtsbedingte intrakranielle Verletzungen können infolge stärkerer **Schädelkonfiguration** auftreten oder durch die Druckdifferenz hervorgerufen werden, welcher die kindlichen Teile unter der Geburt ausgesetzt werden. Zu einer stärkeren Konfiguration des Schädels führen vorwiegend Hindernisse von seiten des knöchernen Beckens, während eine verstärkte Druckdifferenz eher Weichteilhindernisse, insbesondere bei vorzeitigem Blasensprung, zur Ursache hat (25, 49, 86).

Für die Auslösung eines Traumas durch starke Kompression des Kopfes ist es nicht unbedingt von Bedeutung, ob die Verformung langsam schwere Grade annimmt, wie es z. B. bei einer langen schweren Geburt infolge engen Beckens der Fall sein kann, oder ob die Verformung des Schädels rasch durch schnelle Geburtsbeendigung, z. B. durch Extraktion bei Beckenendlage oder durch atypische Zangenentbindung hervorgerufen wird.

Subdurale Blutungen

Die häufigsten Folgen einer solchen übermäßigen Kompression des Schädels und überhaupt die häufigsten intrakraniellen Geburtsverletzungen, die etwa die Hälfte bis zwei Drittel aller intrakraniellen Blutungen verursachen, sind **Einrisse in die Falx cerebri und in das Tentorium cerebelli**, welche zum subduralen Hämatom führen (s. Abb. 1 und 2). Falxrisse treten leichter bei frontookzipitaler, Tentoriumrisse eher bei bitemporaler Gewalteinwirkung auf. Von dieser Art Verletzungen werden zu einem großen Prozentsatz reife Kinder betroffen. Die Verletzung der Falx cerebri kann mit Einrissen in kleinere Venenanastomosen, aber auch mit Eröffnung des Sinus sagittalis inferior und des Sinus sagittalis superior (Sinus longitudinalis) (s. Abb. 1 und 2) einhergehen. Tentoriumrisse, die zu kleinen Blutungen zwischen beide Blätter des Tentoriums führen, sind meist harmlos, häufig treten jedoch supra- oder infratentorielle Blutungen auf, von denen besonders die letzteren auf Grund ihrer Lokalisation schon bei Bildung eines nur mäßig großen Hämatoms durch Druck auf die Medulla oblongata lebensgefährlich werden (5, 15, 29, 49, 59, 69, 86).

Subarachnoidalblutungen

Liegt die Ursache für eine stärkere Verformung des Schädels in erster Linie in seiner **stärkeren Kompressibilität**, wie dies besonders bei Frühgeborenen auch bei normalen

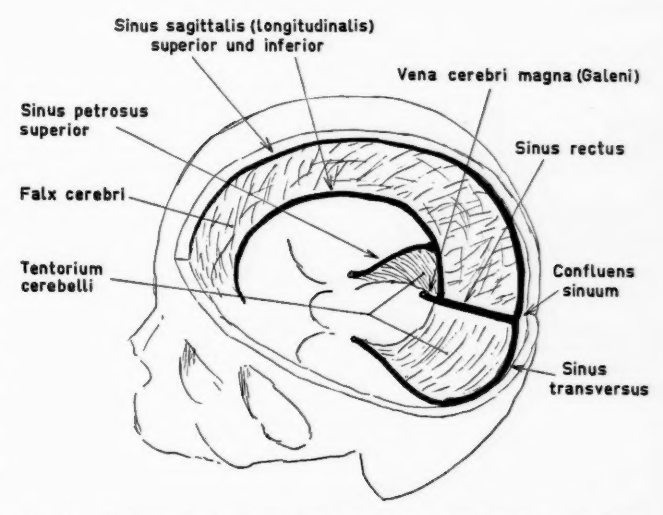


Abb. 1: Halbschematische Darstellung der Sinus durae matris (sofern sie für die Entstehung von intrakraniellen Blutungen des Neugeborenen von Bedeutung sind)*).

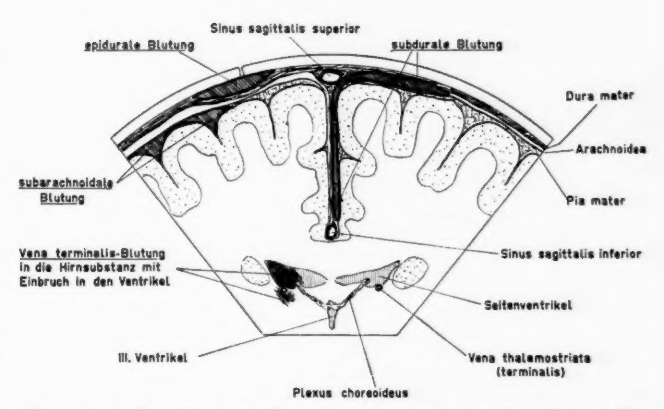


Abb. 2: Halbschematische Darstellung intrakranieller Blutungstypen beim Neugeborenen.

Beckenverhältnissen häufiger der Fall ist, so kommen neben Tentoriumrissen Verletzungen der Vena magna *Galeni* (V. cerebri magna) und der Vena terminalis (V. thalamostriata) und Einrisse der Hirnvenen bei ihrem Durchtritt durch die Pia mater cerebri mit folgenden subarachnoidalen (leptomeningealen) Blutungen zur Beobachtung (s. Abb. 2). Diese Verletzungen treten um so häufiger in Erscheinung, je kleiner und unreifer die Frühgeborenen sind (15, 29, 49, 85, 86).

Da durch die Umbenennung verschiedener Blutgefäße das Verständnis beim Studium älterer oder neuerer Literatur leicht erschwert werden kann, sollen die Verhältnisse der von Verletzung häufiger betroffenen Gefäße im Schädelgebiet im folgenden kurz dargestellt werden (s. auch Abb. 1 u. 2).

Die Vena terminalis (Baseler Nomina Anatomica) bzw. thalamostriata (Pariser N. A.) liegt beiderseits in der Stria terminalis thalami am Boden der Seitenventrikel, sie vereinigt sich in der Nähe des Foramen interventriculare mit der Vena septi pellucidi und der Vena chorioidea zur paarigen Vena cerebri interna, welche in der Tela chorioidea des dritten Ventrikels (Dach) nach dorsal verläuft. Ihre beiden Äste vereinigen sich zur Vena cerebri magna (P. N. A.), früher Vena magna *Galeni*, deren direkte Fortsetzung der Sinus rectus darstellt.

---

*) Als Grundlagen für die Zeichnung dienten Bilder aus *Sobotta-Becher*, Atlas d. deskript. Anatomie d. Menschen, 14. Aufl. (1957), *Urban* u. *Schwarzenbg.* und *O. Schultze*, Topogr. Anatomie, 2. Aufl. (1909), *J. F. Lehmann*.

Epidurale Blutungen

Eine **lokalisierte Druckeinwirkung**, z. B. durch das Promontorium oder auch durch einen Eingriff mittels Zange hervorgerufen, führt in seltenen Fällen zu Schädelimpressionen, Infraktionen oder Frakturen, welche ein epidurales (extradurales) Hämatom, auch Cephalhaematoma internum genannt, zur Folge haben können (s. Abb. 2). Wenn diese Blutungen auch in den meisten Fällen räumlich so begrenzt bleiben, daß sie zu keiner Lebensbedrohung führen, so können sie doch im Einzelfall Hirndruckerscheinungen hervorrufen (15, 29, 49, 86).

Bei Vorliegen von sog. Weichteilhindernissen durch straffes oder rigides Gewebe der Gebärwege spielt nach den klassischen Untersuchungen von *Schwarz* und *von Jaschke* die Entstehung eines sog. **Minderdrucks** eine bedeutende Rolle. Während normalerweise der Fruchtblase bei der Eröffnung des Muttermundes und der Erweiterung der Gebärwege eine wichtige Aufgabe zukommt, treten „grundlegende Änderungen in der mechanischen Wirkung auf den Schädel ... mit dem Blasensprung ein" *(v. Jaschke)*. Der Schädel kommt nun während der Wehen in innige Berührung mit der Uteruswand, wird förmlich so in das untere Uterinsegment eingepreßt, daß um ihn herum eine völlig wasserdichte ringförmige Abdichtungszone entsteht. Während nun der außerhalb dieses Abdichtungsgürtels liegende Teil des Schädels nur unter dem Atmosphärendruck steht, ist der gesamte übrige kindliche Körper dem erheblichen Wehendruck ausgesetzt. In der vorliegenden Kopfpartie entsteht daher ein relativer Unterdruck gegenüber dem übrigen Körper, ein sog. Minderdruckgebiet, in das ein Teil des kindlichen Blutes und der Lymphe hineingepreßt wird. Es muß unter diesen Umständen zu völlig veränderten Kreislaufverhältnissen im Bereich des Schädels mit Stauung und evtl. Stase kommen. Welche Kräfte hier auf Teile des kindlichen Körpers einwirken, geht aus Messungen *Sellheims* hervor, nach denen bereits in der Eröffnungsperiode der Druck auf den Querschnitt des kindlichen Kopfes etwa 10 kg, in der Austreibungsperiode das Doppelte bis Zweieinhalbfache beträgt (25, 56, 60).

Ventrikelblutungen und intrazerebrale Blutungen

Unter der Einwirkung dieser Druckverhältnisse kann es insbesondere zur Stauung im Gebiet der V. cerebri magna *(Galeni)* und der V. terminalis mit Blutungen aus dem Plexus chorioideus in einen Seitenventrikel oder zu intrazerebralen Blutungen im V.-terminalis-Gebiet, vorwiegend unter dem Ependym gelegen, mit Einbrüchen der Blutung in die Ventrikel kommen (s. Abb. 2). Außerdem werden intrazerebrale petechiale Blutungen im Minderdruckgebiet beobachtet (25, 29, 36, 51, 56, 76).

Hypoxische Hirnschädigungen

Neben diesen mechanischen Erklärungen für die Blutungsentstehung darf nicht übersehen werden, daß — worauf *Poeck* schon 1926 hinwies — auch schon eine Hypoxie allein zu kleineren, vorwiegend petechialen intrazerebralen Blutungen führen kann (41, 45, 47, 52, 64, 65, 71, 85). In neuerer Zeit wird öfter auf die Bedeutung dieser, im Tierversuch reproduzierbaren Entstehungsursachen hingewiesen.

Klinisch kaum abzugrenzen von den mit intrakranieller Blutung einhergehenden Geburtsschädigungen sind die traumatisch oder hypoxämisch verursachten Fälle von **Hirnschädigung ohne Blutung**. So können traumatische Einwirkungen zu Veränderungen führen, die einer Hirnkontusion entsprechen. Oft findet sich als einziges pathologisch-anatomisches Substrat Hyperämie und Hirnödem.

Im Minderdruckgebiet kann es nach *Schwarz* zu Kreislaufstörungen mit sekundären Erweichungsherden kommen, neben Blutungen im kreislaufgestörten Gebiet werden seltener auch Thrombosen beobachtet. *Beneke* wies darauf hin, daß in einem durch Gewalteinwirkung ausgelösten Schockzustand Angiospasmen auftreten könnten, mit welchen sich späteres Auftreten von Erweichungsherden erklären ließe. Ebenso wie ein zerebrales Trauma zur Asphyxie führen kann, ist es, wie gesagt, auch möglich, daß umgekehrt eine intrauterine Asphyxie Kreislaufstörungen mit Blutung oder nur hypoxämischer Schädigung im Bereich des Gehirnes zur Folge hat. Eine durch die Hypoxämie hervorgerufene Kapillarschädigung kann in einem solchen Fall das Auftreten einer Blutung begünstigen (2, 24, 38, 41, 42, 45, 47, 52, 53, 56, 57, 58, 64, 65, 71, 85).

Einerlei, ob nun primär eine Blutung oder eine hypoxämische Hirnschädigung vorliegt, können durch die zerebrale Störung Asphyxie-Anfälle ausgelöst werden, welche ihrerseits zur Mangeldurchblutung und ungenügenden O_2-Versorgung des Gehirns führen, womit der Hirnschaden wieder vergrößert wird. In einem ähnlichen Circulus vitiosus wird oft über einen noch nicht näher bekannten Mechanismus eine Störung der Blutgerinnung durch ein Hirntrauma bzw. den dadurch ausgelösten Schockzustand hervorgerufen oder verstärkt. Damit werden wieder günstige Voraussetzungen für eine Nachblutung oder den Fortgang der Blutung geschaffen, wobei dann das sich vergrößernde Hämatom zu Hirndruckerscheinungen bzw. Vertiefung des Schockzustandes mit den entsprechend verstärkten Einwirkungen auf das Gerinnungssystem führt (s. Abb. 3) (8, 17, 81, 86).

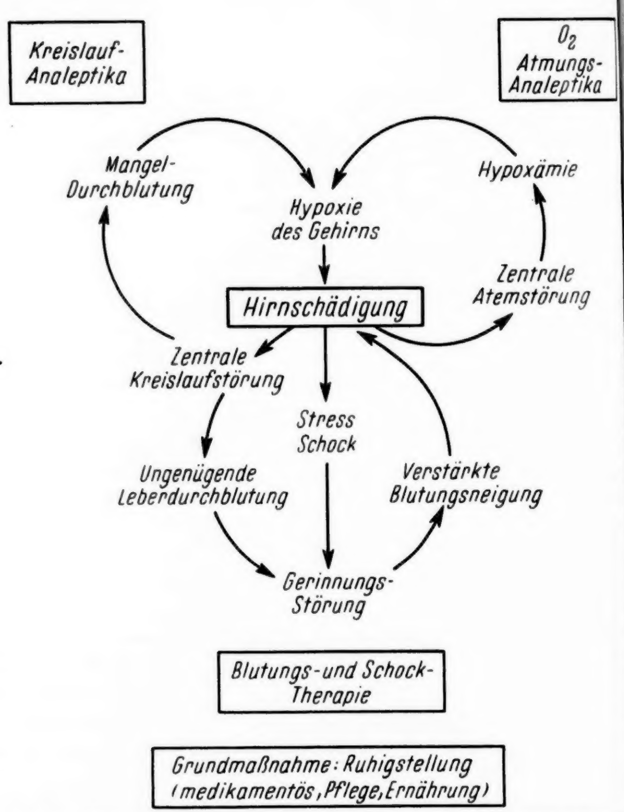


Abb. 3: Vereinfachende schematische Darstellung der Wechselwirkungen zwischen gestörten vegetativen Funktionen bzw. sonstigen Einflußfaktoren und einer Hirnschädigung. Es wird gezeigt, daß ein Circulus vitiosus mit Einwirkung auf den Schweregrad der Hirnschädigung auf verschiedene Weise — oft in Kombination der einzelnen Wege — zustande kommen kann. Die Angriffspunkte therapeutischer Maßnahmen sind eingezeichnet.

Störungen im Blutstillungsmechanismus

Relativ häufig findet man daher eine Störung im Blutstillungsmechanismus. Gelingt es, diese zu überwinden, so kann damit in einem Teil der Fälle auch die Blutung zum Stehen gebracht werden. Allerdings ist in dieser Hinsicht die Aussicht bei intrakraniellen Blutungen nicht so günstig wie bei anderen häufigen Blutungskrankheiten des Neugeborenen. Zwischen den hinlänglich bekannten physiologischen Besonderheiten der kindlichen Blutgerinnung in der ersten Lebenszeit und den erwähnten Störungen im Blutstillungsmechanismus, welche zu Blutungen führen, oder diese begünstigen können, besteht offensichtlich kein Zusammenhang. Es zeigt sich lediglich, daß Faktoren der Blutstillung, die beim Neugeborenen physiologischerweise von der Erwachsenennorm abweichen, häufiger auch von Veränderungen pathologischen Grades betroffen werden. So wird im Blutungsfall oft eine starke Verminderung der Faktoren Prothrombin, V und VII, gelegentlich auch des Fibrinogens, und häufig eine erhöhte fibrinolytische Aktivität gefunden. Außerdem tritt nicht selten eine Blutungsneigung als Folge thrombozytärer Störungen und verminderter Kapillarresistenz in Erscheinung (3, 17, 30, 31, 32, 33, 35, 38, 42, 48, 55, 61, 78, 80, 85).

Eigene Beobachtung 1

Kind U. H., Arch. Nr. 2215/57 U. K. K. B.

Rechzeitige Geburt eines 3600 g schweren männl. Kindes mit Zangenhilfe wegen Geburtsstillstand. Postnatales Verhalten des Kindes war normal. Beim erstmaligen Anlegen an die Brust nach 36 Stunden, verhielt sich das Kind trinkschwach, nachdem es bis dahin Tee aus der Flasche gut getrunken hatte. In der folgenden Nacht traten wiederholt kurzdauernde klonische Krämpfe der oberen Extremitäten auf, und am nächsten Morgen fiel eine allgemeine Schlaffheit auf. Der Zustand des Kindes verschlechterte sich dann sehr rasch, und das Kind wurde in die Klinik gebracht.

Bei Ankunft befindet sich das Kind in moribundem Zustand, es ist bewußtlos, völlig schlaff und atmet oberflächlich und verlangsamt. Die Reflexerregbarkeit ist herabgesetzt. Aus den oberen Luftwegen entleert sich schaumiges Blut, und es finden sich Hautblutungen. Unmittelbar nach Ankunft in der Klinik setzte die Atmung aus und ist nicht mehr in Gang zu bringen. Wenig später kommt es zum Herzstillstand.

Eine, im Verlauf der noch unternommenen therapeutischen Versuche gewonnene Blutprobe, ergibt folgende Gerinnungswerte: Das Blut bleibt nach Entnahme ungeronnen. Rekalzifizierungszeit mit 500" stark verlängert, Prothrombinkomplexfaktoren Prothrombin, V und VII mit unter 2%, 6% und 5% extrem vermindert, verstärkte Fibrinolyse. Untersuchungen des Fibrinogenspiegels, der Thrombinzeit und der Reaktion ergeben normale Werte. Die Sektion*) ergibt einen Einriß in beide Tentoriumblätter mit Blutung in die hintere Schädelgrube (Blutmenge 150 ml), eine Venta-terminalis-Blutung und ein subdurales Hämatom über der rechten Großhirnhemisphäre, außerdem leichtere Blutungen in verschiedene Organe und beginnende Aspirationspneumonie.

Der Krankheitsverlauf hatte das typische Bild einer sog. Spätblutung (s. S. 19) geboten. Es ist nicht anzunehmen, daß eine so stark ausgeprägte Gerinnungsstörung von Anfang an bestanden hat, denn bei praktisch ungerinnbarem Blut hätte aus den bestehenden Verletzungen eine Blutung innerhalb kürzester Zeit Ausmaße annehmen müssen, welche mit einem symptomfreien Intervall von 36 Stunden nicht vereinbar gewesen wären. Es ist daher wahrscheinlicher, daß sich im Zusammenhang mit dem Hirntrauma eine Gerinnungsstörung erst herausgebildet hat, welche zusammen mit der Verletzung und der sich zunächst langsam verstärkenden Blutung zu dem obengenannten Circulus vitiosus geführt hat. *(Fortsetzung folgt)*

*) Patholog. Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. *Hamperl*).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Haupt, Würzburg, Univ.-Kinderklinik.

DK 616.831 - 053.31 - 02 : 618.5

Aus der Univ.-Hals-Nasen-Ohren-Klinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. med. *K. Dietzel*)

Typische Sportverletzungen des Trommelfelles*)

von K. DIETZEL

Zusammenfassung: Isolierte Trommelfellrupturen kommen gehäuft bei Boxern und Schwimmern zur Beobachtung. Es handelt sich dabei um indirekte Zerreißungen durch einen momentanen Überdruck im äußeren Gehörgang, der dann zustande kommen kann, wenn ein Boxschlag die Ohrmuschel so trifft, daß der Handschuh sie in ihrer ganzen Ausdehnung berührt und damit nach außen abdichtet. Die in der Ohrmuschelwölbung befindliche Luft kann dann nur nach dem Gehörgang zu entweichen, wo der zur Zerreißung führende Überdruck entsteht. Ein ähnlicher Mechanismus wurde bei Schwimmern beobachtet, wenn ein Fußstoß, Handschlag oder ein Zusammenstoß mit dem Kopf eines anderen Schwimmers die Ohrmuschel in ähnlicher Weise trifft, wie es gelegentlich beim Springen, Tauchen und Wasserballspielen passiert. Derartige Trommelfellverletzungen bedürfen einer sofortigen mikrochirurgischen Wundversorgung, um einer bleibenden Trommelfellperforation oder einem chronischen Mittelohrleiden vorzubeugen.

*) Herrn Professor Dr. *Alexander Herrmann* zum 60. Geburtstag.

Summary: Typical Injuries of the Ear-drum due to sport. Isolated ruptures of the ear-drum frequently occur in boxers and swimmers. These are indirect tears due to a sudden high pressure in the external auditory passage, which happens when the boxer punches the pinna so that the boxing glove covers the whole pinna, sealing it of from the outside. The air in the cavity of the pinna can then only escape into the auditory passage, where the high pressure causes tearing. A similar mechanism has been observed in swimmers when the pinna is affected in a similar way by a hit from the foot or hand or by a collision with the head of another swimmer, as happens occasionally in jumping, diving and water ball games. Such injuries of the ear-drum require immediate microsurgical repair in order to prevent a permanent perforation of the ear-drum or chronic middle ear disease.

Résumé: Lésions du tympan d'origine typiquement sportive. On observe fréquemment chez les boxeurs et les nageurs des ruptures isolées du tympan. Il s'agit là de déchirures indirectes provoquées par une brusque surpression à l'intérieur du conduit auditif

externe qui peut se produire quand un coup de poing atteint le pavillon de l'oreille de telle façon que le gant de boxe le touche sur toute son étendue et, du même coup, supprime la communication avec l'air extérieur. L'air qui se trouve à l'intérieur de la voûte du pavillon de l'oreille ne peut alors s'échapper que dans la direction du conduit auditif et c'est là que se produit la surpression provoquant la rupture. Un mécanisme analogue a été observé chez des nageurs quand un coup de pied, de main ou une collision par la tête avec un autre nageur atteint le pavillon de l'oreille de la même façon que dans le saut, la plongée et le water-polo. Des lésions de ce genre intéressant le tympan nécessitent un traitement micro-chirurgical de la plaie afin de prévenir une perforation permanente du tympan ou une affection chronique de l'oreille moyenne.

Das Trommelfell (Trf.) liegt etwa 3 cm tief am medianen Ende des engen und leicht gebogenen äußeren Gehörganges und ist zirkulär im knöchernen Anulus tympanicus des Schläfenbeines eingebettet und verspannt. Bei dieser Topographie ist es zunächst schwer vorstellbar, daß die derart versteckt liegende, nur wenige mm im Durchmesser messende, aber natürlich äußerst funktionswichtige Membran bei sportlichen Übungen überhaupt gefährdet werden kann. Die Praxis zeigt jedoch, daß bei einigen **Sportarten Trf.-Schäden** häufiger als allgemein bekannt auftreten. Je größer ein entsprechendes Beobachtungsgut ist, um so mehr wird die Bedeutung derartiger Unfälle erkennbar, da es sich um Verletzungen handelt, die sowohl zu ernsten Sofortkomplikationen als auch zu schweren und bleibenden Funktionseinschränkungen des Ohres führen können. Deshalb erscheint ein kasuistisch-klinischer Hinweis zweckvoll, zumal sich die therapeutische Einstellung zu Trf.-Verletzungen in letzter Zeit grundsätzlich gewandelt hat. Wir konnten in den letzten 3 Jahren 68 isolierte Trf.-Verletzungen beobachten, deren Entstehungsweise recht mannigfaltig war. Aber neben Arbeits- und sonstigen Unfällen waren 24 davon beim Sport passiert, und zwar 4 beim Boxen, 17 beim Schwimmsport und 3 bei Rasenspielen.

Für die eingehendere Betrachtung bedarf es einiger Bemerkungen über die **Entstehungsweise von Trf.-Zerreißungen**. Eine Trf.-Schädigung kann direkt durch Einstoßen von spitzen Fremdkörpern oder indirekt durch Luftdruckschwankungen erfolgen. Diese letzteren kommen häufig bei *Explosionsdetonationen* vor, wo das Trf., das normalerweise in gesundem Zustand einem Druck von 1,7 atü standzuhalten vermag, entweder unter dem Überdruckstoß der Detonationsdruckwelle oder dem Unterdruck des anschließenden Soges zerreißen kann. In solchen Fällen entstehen ausgedehnte und zumeist beiderseitige Zerreißungen der Trf., deren Prognose bezüglich der Wiederherstellung — wenigstens bisher — im allgemeinen ungünstig war. Zum Glück sind derartige Unglücksfälle selten. Für die Mehrzahl der indirekten Trf.-Rupturen liegt ein anderer Entstehungsmechanismus zugrunde. Es soll das am Beispiel einer Ruptur bei einer *Ohrfeige* dargelegt werden:

Die Ohrmuschel ist nach außen gewölbt und bildet in dieser Wölbung einen Rauminhalt von etwa 4—5 ccm. Der Gehörgang ist eng und sowohl in seinem knöchernen als auch in seinem knorpeligen Abschnitt praktisch nicht dehnbar. Sein Rauminhalt beträgt etwa 1—1,5 ccm. Wenn ein Schlag die Ohrmuschel trifft, so wird diese gegen das unterliegende Schläfenbein abgeflacht, wodurch sich der Rauminhalt der Wölbung teilweise oder völlig reduziert. In den Fällen, bei denen die Ohrmuschelrandung nicht in ganzer Fläche von dem auftreffenden Körper getroffen wird, kann die in der Ohrmuschel befindliche Luft nach außen entweichen; im Gehörgang entstehen dann keinerlei nennenswerte Druckschwankungen. Wenn aber der auftreffende Körper, in unserem Beispiel eine Handfläche, so auf die Ohrmuschel trifft, daß sie diese in ihrer ganzen Ausdehnung und Begrenzung berührt und damit abdichtet, so kann bei der durch den auftreffenden Schlag momentan entstehenden Abflachung der Ohrmuschelwölbung die darin befindliche Luft (4—5 ccm) nur unvollständig oder gar nicht mehr nach außen entweichen, sondern nur in den Gehörgang eingedrückt werden. Dabei entsteht im Gehörgang ein Überdruck, der sich auch auf die dünne Membran des Trf. auswirkt. Unter dieser Luftstempelwirkung wird das Trf. so stark nach innen gespannt, daß es manchmal zu interstitiellen Dehnungen und gelegentlichen Rupturen kommt.

Die **Symptome** können sein: stechender Schmerz, Ohrenbrausen, geringe Blutung und dumpfes oder „taubes" Gefühl im Ohr mit leichter, meist etwa 15—20 dB betragender Schall-Leitungsschwerhörigkeit, die aus der Trf.-Schädigung oder der Blutung ins Mittelohr resultiert. In vielen Fällen entwickelt sich im Anschluß daran eine Mittelohrentzündung mit den in jedem Fall zu befürchtenden meningitischen oder labyrinthitischen Komplikationsmöglichkeiten. Je größer der Zerreißungsdefekt ist, um so seltener schließt sich das Trf. wieder. Es bleiben dann funktionsbehindernde Adhäsivprozesse oder Dauerperforationen zurück, die zu einer chronischen Mittelohreiterung mit oftmals destruierendem Cholesteatom und zu dauernder und meist zunehmender Schwerhörigkeit führen.

1. Sportboxen:

Der oben am Beispiel einer Ohrfeige dargestellte Mechanismus läuft in gleicher Weise ab, wenn ein Faustschlag auf die ganze Ohrmuschel trifft, zumal dann, wenn die Faust in ihrer Aufschlagfläche durch einen Boxhandschuh vergrößert und elastisch geglättet ist. Die von uns beobachteten Boxsportverletzungen des Trf. waren alle in dieser charakteristischen Weise entstanden.

Beobachtung 1:

Ein Boxer erhält beim Trainingskampf, bei dem kein Kopfschutz getragen wird, einen Schwinger an die linke Schädelseite, bei dem der auftreffende Boxhandschuh des Gegners voll auf die Ohrmuschel traf. Er bemerkte sofort ein dumpfes Gefühl im Ohr und hörte etwas schwer. Nach 3 Tagen wurde der Arzt aufgesucht, der eine zentrale Perforation von 2 mm Ausdehnung im vorderen unteren Quadranten feststellte.

Beobachtung 2:

Bei einem Kampf mit 8-Unzenhandschuhen bekam der Pat. einen Schlag gegen das rechte Ohr. Danach starke Schmerzen und Schwerhörigkeit. Nach 2 Tagen serös-eitrige Sekretion aus dem Ohr. Befund: Riß im vorderen unteren Quadranten.

Beobachtung 3:

Vor 2 Jahren beim Boxkampf Schlag gegen das rechte Ohr, danach vorübergehend Schwerhörigkeit und 2 Tage lang Sekretion aus dem Ohr. Jetzt bei einem Kampf erneuter Schlag gegen das rechte Ohr, danach etwas schwerhörig. Am Tag nach dem Kampf beim Schwimmen getaucht, nach einigen Stunden Schmerzen und Mittelohrentzündung. Befund: Trf. gerötet, verdickt, große zentrale Perforation mit unregelmäßigem Rand im vorderen unteren Quadranten.

B e o b a c h t u n g 4:
Beim Boxkampf Schlag auf das rechte Ohr. Sofort Druckgefühl und Schmerz im Ohr mit „dumpfem Gehör". Keine Bewußtlosigkeit, kein Brechreiz, kein Schwindel. Der Kampf wurde fortgeführt. Nach 5 Tagen zum Arzt. Befund: Lappenförmiger Riß des Trf. im Bereich des hinteren unteren Quadranten von etwa 3 mm Länge. Leichte Schalleitungsschwerhörigkeit.

Für diese Beobachtungen ist es charakteristisch, daß es sich in allen Fällen um seitliche Kopftreffer gehandelt hat. Die Symptome waren außer einem geringen Schmerz oder Druck ein „dumpfes" Gefühl als Ausdruck einer leichten Schalleitungsschwerhörigkeit. Gleichgewichtsstörungen und Erbrechen kamen nicht zur Beobachtung. Die Kämpfe wurden fortgeführt. Ebenso bemerkenswert ist, daß keiner dieser Patienten sofort zum Ohrenarzt geschickt wurde, sondern daß der Facharzt erst beim Auftreten entzündlicher Mittelohrreaktionen vom Patienten selbst aufgesucht wurde. Wahrscheinlich kommen viele derartiger Verletzungen überhaupt nicht zum Arzt. Es handelt sich dabei oft nur um Risse ohne dislozierende Lappungen, die verkleben und spontan verheilen. So fiel uns bei einem 46j. ehemaligen Berufsboxer auf (Mittelgewicht, 300 Kämpfe), daß sein linkes Trf. in der Pars tensa mehrere radiär verlaufende und strichförmige Verdünnungen zeigte, die wir als Residuen von Trf.-Rupturen oder interstitielle „isolierte" Zerreißungen der Bindegewebszüge der Lamina propria deuten. Der Betreffende konnte sich an keinerlei Trf.-Verletzungen während der Kämpfe erinnern.

2. Schwimmsport:

Für die isolierten Trf.-Verletzungen beim Schwimmen bzw. Baden kommt der gleiche Entstehungsmechanismus in Frage, wenn auch der Entstehungsmodus variiert.

a) B e i m T a u c h e n lastet mit zunehmender Tiefe auf den Trommelfellen ein steigender Druck, unter dem auch ein normales Trf. rupturieren kann. Narbige oder zarte Trf. sind naturgemäß dabei mehr gefährdet.

B e o b a c h t u n g 5:
17j. Mädchen, bisher ohrgesund. Beim Tauchen nach einem Mauerstein im Tiefbecken eines Hallenbades (4—5 m) tauchte sie ohne Badekappe mit Startsprung. Auf dem Grund verspürte sie einen plötzlichen Schmerz im linken Ohr und hatte sofort das Bedürfnis, wieder nach oben zu kommen. Nach Auftauchen war sie schwindlig und fand mit Mühe den Rand des Beckens, wo sie das Gefühl hatte, wieder ins Wasser gezogen zu werden. Nach Verlassen des Wassers Schwindelgefühl und sehr starke Schmerzen im Ohr. Nach 2 Tagen ohrenärztliche Behandlung. Befund: 2 mm große zentrale Perforation des Trf. im vorderen unteren Quadranten.

B e o b a c h t u n g 6:
19j. bisher ohrgesunder Mann. Er tauchte in einer Schwimmhalle 4,80 m tief und verspürte dabei plötzlich einen Knall im linken Ohr. Nach dem Auftauchen Schwankschwindel und leichte Schwerhörigkeit. Befund 12 Tage nach dem Unfall: nierenförmige zentrale Trf.-Perforation in den unteren Quadranten mit Lappung in Umbonähe, Paukenschleimhaut entzündlich gerötet.

B e o b a c h t u n g 7:
22j. ohrgesunder Mann. Er tauchte im freien Gewässer ohne Badekappe. In 6 m Tiefe verspürte er ein plötzliches Glucksen im rechten Ohr. Nach Auftauchen leichter Schwindel, Ohrensausen und gedämpftes Gehör. Otoskopie nach einem Tag: auf b e i d e n Ohren symmetrische 2—3 mm große, gelappte Trf.-Perforation im hinteren unteren Quadranten; die übrigen Trf.-Partien sind beiderseits gerötet.

b) B e i m S t a r t s p r u n g, also flachem Sprung ins Wasser kommt es bei nicht verdrehtem Kopf nicht zu einer kritischen Druckerhöhung im Gehörgang. Dieselbe ist aber möglich, wenn der Kopf so weit seitlich gedreht ist, daß die dem Wasser zugeneigte Schädelseite mit dem Ohr flach auf die Wasseroberfläche auftrifft. Die in der Ohrmuschel und im Gehörgang befindliche Luft kann dann nicht entweichen und gerät durch die Aufschlaggeschwindigkeit in gleicher Weise unter Überdruck wie bei einer Ohrfeige oder dem Auftreffen eines Boxhandschuhs.

B e o b a c h t u n g 8:
29j. Mann, bisher ohrgesund. Beim Schwimmlehrgang im Hallenbad Sprung vom Beckenrand ins Wasser. Der Absprung mißglückte, und er schlug mit der linken Gesichtshälfte auf die Wasseroberfläche auf. Dabei dumpfer Knall mit geringem Schmerzgefühl im linken Ohr. Nach 20 Minuten wieder beschwerdefrei. Otoskopie nach 3 Tagen: links 2 mm große gelappte zentrale Perforation im vorderen unteren Quadranten.

Der gleichartige Mechanismus lag in einer Variation bei B e o b a c h t u n g 9 vor:
40j. ohrgesunder Mann. Beim Schwimmen in der Ostseebrandung schlug eine Brandungswelle direkt von seitlich gegen das Ohr. Sofort danach Stechen im Ohr. Am nächsten Tag klopfende Schmerzen und seröse Sekretion. Otoskopie nach 14 Tagen: 2 bis 3 mm große zentrale Perforation im unteren und oberen vorderen Quadranten; Paukenschleimhaut leicht gerötet.

c) Eine weitere Gruppe kann als reiner unglücklicher Zufall gewertet werden, wenn ein Schwimmer im oder unter Wasser vom Kopf eines anderen seitlich gegen den Schädel gestoßen wird oder einen Beinschlag gegen das Ohr bekommt.

B e o b a c h t u n g 10:
16j. ohrgesunder Mann. Im Wasser sprang ihm ein anderer Schwimmer mit dem Kopf gegen die linke Schädelseite. Sofort auf dem linken Ohr Ohrenrauschen, Schwerhörigkeit und etwas Blutung aus dem Gehörgang. Otoskopie nach einem Tag: 3 mm langer Zirkulärriß des linken Trf. mit aufgezackten und eingerollten Rändern im hinteren unteren Quadranten.

B e o b a c h t u n g 11:
14j. ohrgesundes Mädchen. Sie stieß unter Wasser mit einem anderen Schwimmer zusammen, indem dieser ihr mit seinem Kopf gegen die rechte Schädelseite direkt auf das mit einer Badekappe abgedeckte Ohr sprang. Dabei leichter Knall im Ohr mit stechendem Schmerz. Nach 3 Tagen wegen der Schmerzen zum Arzt: gelappte und umgeschlagene bogenförmige Ruptur im vorderen unteren Quadranten des rechten Trf.

B e o b a c h t u n g 12:
18j. ohrgesunder Mann. Beim Tauchen im Hallenbad bekam er einen heftigen Schlag gegen das rechte Ohr, vermutlich durch den Fußstoß eines anderen Schwimmers. Keine Schwierigkeiten beim Auftauchen; sofort heftiges Ohrensausen und starker Schmerz im rechten Ohr. Otoskopie nach 2 Tagen: große zentrale, gelappte Perforation des rechten Trf. im vorderen unteren Quadranten mit Einschlag der Ränder.

B e o b a c h t u n g 13:
24j. Mann, ohrgesund, bekam unter Wasser einen Fußtritt gegen das Ohr. Er wurde bewußtlos aus dem Wasser gezogen; anschließend wurde ihm vom Rettungsdienst Alkohol in den Gehörgang zum Aufsaugen des Wassers getropft (!). Otoskopie nach 3 Tagen: limbusnaher, 2 mm großer Trf.-Riß in der vorderen Trf.-Hälfte. Das übrige Trf. stark gerötet und stellenweise blutig imbibiert (Alkoholwirkung!).

B e o b a c h t u n g 14:
19j. Mann, ohrgesund. Beim Baden unter Wasser vom Fuß eines anderen Schwimmers gegen das linke Ohr gestoßen. Sofort Schmerz im Ohr, dumpfes Gefühl und Ohrensausen. Nach einigen Stunden etwas Blut im Gehörgang. Otoskopie nach 4 Tagen: randnahe, ovale Perforation mit umgeschlagenen Rändern im vorderen unteren Quadranten.

B e o b a c h t u n g 15:
26j. Mann, ohrgesund. Beim Baden unter Wasser Stoß gegen das rechte Ohr, darauf Schmerz, Druck und Schwerhörigkeit. Otoskopie nach 4 Tagen: unregelmäßig gelappte, klaffende 2 mm große zentrale Perforation im vorderen unteren Quadranten.

B e o b a c h t u n g 16:
19j. Mann, ohrgesund. Beim Schwimmen unter Wasser erhielt er einen Beinschlag durch einen anderen Schwimmer gegen das Ohr; leichter stechender Schmerz. Otoskopie nach 5 Tagen: im Gehörgang etwas blutiges Sekret, stecknadelkuppengroße, unregelmäßige zentrale Perforation im vorderen unteren Quadranten.

d) Diese als unglückliche Zufälle zu wertenden Trf.-Schäden werden beim Wasserballspiel zu typischen Verletzungen, da hier Beinstöße gegen die seitliche Schädelpartie häufiger vorkommen.

B e o b a c h t u n g 17:
20j. Mann. Vor 4 Jahren beim Wasserballspielen Trf.-Zerreißung auf dem linken Ohr, die spontan verheilte. Jetzt erhielt er beim Wasserballspiel vermutlich durch den Fußstoß eines anderen Spielers einen Stoß auf das rechte Ohr. Sofortige leichte Schwerhörigkeit und Ohrrauschen sowie Zischen im Ohr beim Schneuzen. Nach 2 Tagen Otoskopie: rechtes Trf. verdickt und gerötet. Ruptur mit großem, zentral gestieltem und nach außen umgeschlagenem Lappen des vorderen unteren Quadranten. Lappen verdickt, Lappenränder unregelmäßig, Pauke leicht gerötet.

B e o b a c h t u n g 18:
22j. Mann, ohrgesund. Beim Wasserballspiel stieß ein Mitspieler mit dem Finger in den mit Wasser gefüllten Gehörgang, dabei trat ein leichter Schmerz auf, den er schon von einer früher einmal beim Wasserballspiel erlittenen Trf.-Ruptur her kannte. Otoskopie nach 2 Tagen: Trf. gerötet, im vorderen unteren Quadranten ein zirkulärer, 2 mm großer, klaffender, unregelmäßiger Riß ohne Randumschlag.

Für alle Trf.-Zerreißungen im bzw. unter Wasser kommt als komplizierendes Moment die Möglichkeit der thermischen Labyrinthausfallreaktion hinzu. Durch das Eindringen von Wasser ins Mittelohr kann es durch den Kältereiz auf das unmittelbar benachbarte Labyrinth zu einer Differenz im Tonus der beiderseitigen Vestibularisapparate kommen, die zu den bekannten vestibulären Reiz- und Schwindelerscheinungen führt. Es ist hinreichend bekannt, daß dieser thermisch bedingte Vestibularisausfall unter Wasser zu einer **Störung der Raumorientierung** führen kann, wobei der Schwimmer nicht wieder an die Oberfläche findet. Derartige Fälle sind von *Güttich, Werner u. a.* beschrieben; es sei in diesem Zusammenhang nur auf diese besondere Gefahr hingewiesen. Wenn eine solche Art des Ertrinkungstodes wahrscheinlich auch nicht allzu häufig ist, so besteht doch in jedem Fall einer Trf.-Zerreißung unter Wasser die Möglichkeit zu einem derartigen Geschehen.

Eine weitere Gefahr der Schwimm- bzw. Baderupturen liegt darin, daß die **Infektionsmöglichkeit** für das Mittelohr durch das Eindringen von Wasser sehr groß ist. Bei allen beobachteten Schwimmsportrupturen bestanden entzündliche Reaktionen in den Mittelohrräumen und in vielen Fällen war erst diese Otitis media der Grund zum Aufsuchen des Arztes. Wenngleich der Verlauf der posttraumatischen Entzündungen im allgemeinen komplikationslos ist, so sind die Heilungsergebnisse sicher schlechter als bei übrigen Zerreißungen. Die Möglichkeiten einer Defektheilung des Trf. mit einer empfindlichen atrophischen Narbe oder mit einer bleibenden Perforation sind bei den größeren Rupturen immer gegeben.

Mit diesen Bemerkungen sind die Probleme des otogenen Ertrinkungs- bzw. Badetodes nicht erschöpft. Sie sollen vielmehr nur zeigen, in welch unerwarteter Weise eine zwar banale, aber oft übersehene Verletzung schwerste Folgen haben kann.

3. Rasenspiele

Die hierbei von uns beobachteten Trf.-Rupturen sind nur als Zufälligkeiten aufzufassen; die folgenden Beispiele sollen lediglich die Vielfalt der Entstehungsmöglichkeiten andeuten.

B e o b a c h t u n g 19:
Ein Fußballspieler kommt nach der Seite zum Fallen; er hält sich schützend die Hand gegen die Ohren, stürzt seitlich auf den vor der Ohrmuschel liegenden Handrücken. Auf diese Weise wird die Ohrmuschel abgeflacht, und der Druck erhöht sich momentan im äußeren Gehörgang in ähnlicher Weise wie beim Boxschlag. Otoskopie: 2 mm große, gelappte Ruptur im hinteren oberen Quadranten.

B e o b a c h t u n g 20:
Beim Fußballspielen stößt einem Spieler ein anderer mit dem Kopf gegen die Ohrmuschel. Sofort dumpfes Gefühl im Ohr und leichte Schwerhörigkeit. Otoskopisch: gelappter Trf.-Riß im vorderen unteren Quadranten.

B e o b a c h t u n g 21:
Ein Handballspieler fällt auf einem Spielfeldabschnitt, bei dem das etwas harte Gras etwa 6—10 cm hochstand, seitlich mit dem Kopf auf die Erde. Dabei spießt sich ein derber Grashalm in den Gehörgang und perforiert stichförmig das Trf. im hinteren oberen Quadranten. Leichte Blutung aus dem Ohr, Schwerhörigkeit und dumpfes Gefühl.

Während bei den indirekten Überdruckrupturen immer nur eine Zerreißung der Trf.-Membran besteht, kann bei einer solchen Pfählungsverletzung natürlich eine manchmal sehr ausgiebige Verletzung im Mittelohrraum, an der Gehörknöchelchenkette oder an den Fenstern vorliegen.

Die **Prognose** aller dieser Verletzungen ist nicht so gut wie im allgemeinen angenommen wird. Je größer die Rupturen sind, um so weniger kommt es zum spontanen Wiederverschluß. Bei einem bleibenden Trf.-Defekt aber entsteht im Laufe der Zeit zumindest eine größere Anfälligkeit dieses Ohres. In vielen Fällen entwickelt sich daraus eine chronische Mittelohreiterung mit allen ihren möglichen Komplikationen oder Dauerschäden, bei der neben der — durch die Veränderungen am Trf. und im Mittelohr bedingten — Schalleitungsschwerhörigkeit in vielen Fällen ein langsames Absinken der Innenohrleistung eintritt. Bei länger bestehenden Eiterungen kann es zu Adhäsivprozessen mit weiterer Zunahme der Schwerhörigkeit kommen, in anderen Fällen entwickelt sich ein sekundäres Cholesteatom mit allen seinen endokraniellen Komplikationsmöglichkeiten.

Zur Therapie: Bei der Art ihrer Entstehung werden sich derartige Sportunfälle nie ganz vermeiden lassen; um so mehr muß man darauf hinweisen, daß sich unsere therapeutische Einstellung bei diesen Verletzungen gewandelt hat. Während man sich früher rein konservativ verhielt und durch steriles Abschließen des Gehörganges und Schneuzverbot lediglich einen Sekundärinfekt verhüten wollte, sind wir heute darauf bedacht, nicht mehr den zwar möglichen, aber nicht immer eintretenden Spontanverschluß zu erhoffen, sondern den **Wiederverschluß des Trf.** durch eine möglichst bald nach dem Unfall vorzunehmende „mikrochirurgische primäre Wundversorgung" herbeizuführen.

Aus den Erfahrungen, die bei der hörverbessernden Mikrochirurgie der verschiedensten Mittelohrerkrankungen ge-

sammelt wurden, sind in letzter Zeit verschiedene Methoden einer solchen operativen Trf.-Versorgung vorgeschlagen worden *(Hahlbrock, Dietzel)*. Da es sich hierbei um Methoden handelt, die ein besonderes Operationsmikroskop und mikrochirurgische Instrumente erfordern, sind derartige Wundversorgungen Angelegenheit der Fachklinik. Es sind im HNO-Schrifttum bereits ausführliche Mitteilungen und entsprechende Erfahrungen publiziert, die die Überlegenheit des jetzigen aktiven Vorgehens gegenüber dem früheren konservativen Verhalten bestätigen. So konnten wir alle beschriebenen Sportverletzungen nach einer solchen mikrochirurgischen primären Wundversorgung zum Wiederverschluß und zur Wiederherstellung eines normalen Gehörs bringen. Unser Vorgehen hierbei bestand darin, daß wir die Trf.-Reste bei Mikroskopsicht entfalteten, sie bei größeren Verletzungen auf einen in das Mittelohr eingelegten Gelatineschwamm fixierten und von außen durch einen Salben-Wattefilz oder eine Silberfolie abdeckten.

Die Notwendigkeiten für die Praxis, insbesondere für den Sportarzt, sind unter diesen modernen Gesichtspunkten folgende: Bei Beschwerden, die auf eine Trf.-Zerreißung hindeuten, wie stechender Schmerz, Schwerhörigkeit, dumpfes Gefühl im Ohr, Ohrensausen, leichte Blutung, Schwindelgefühl u. ä., muß vorwiegend beim Boxen und beim Schwimmen an die Möglichkeit einer Trf.-Ruptur gedacht werden und diese umgehend einem Facharzt zugewiesen werden. Als **„Erste-Hilfe-Maßnahme"** empfehlen wir in einem solchen Falle, den Gehörgang nicht nur durch ein steriles Mullstück abzudecken, sondern den Mull- oder Watteverschluß mit einer sterilen Flüssigkeit anzufeuchten. Durch diesen feuchten Verschluß am Gehörgangseingang entsteht im äußeren Gehörgang und im Mittelohr ein „Feuchtes-Kammer-Milieu", das die Austrocknung und das Abstoßen der oft stark zerfetzten Trf.-Lappen verhindert; denn auch der kleinste noch geweblich ernährte Trf.-Teil ist für den Wiederverschluß bzw. den Wiederaufbau des Trf. von größtem Wert.

Schrifttum: Dietzel, K.: H.N.O. (Berl.), 8 (1960), S. 267. — Hahlbrock, K. H.: Arch. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk., 171 (1957/58), S. 120.

Weitere Literatur beim Verfasser.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. K. Dietzel, Greifswald, Univ.-Hals-Nasen-Ohren-Klinik.

DK 616.285 - 001.4 - 02 : 796/799

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg (Direktor: Professor Dr. med. *E. Wollheim*)

Nil nocere!: Herz- und Kreislaufmittel

von E. WOLLHEIM

(Schluß)

4. O_2-Atmung

Bei vielen Zuständen schwerer Herzinsuffizienz, oft auch besonders bei zyanotischen Formen, wie beim Cor pulmonale, wird die Einatmung von Sauerstoff geübt, sei es in Form der in Deutschland meist verwendeten Sauerstoffbrille oder des in den USA üblichen Sauerstoffzeltes. Soweit Sauerstoff aus einer Maske eingeatmet wird, handelt es sich oft nur um einen symbolischen Akt, da diese noch den reichlichen Zutritt atmosphärischer Luft freiläßt. Die O_2-Atmung könnte zweifellos bei zirkulatorisch bedingter Hypoxie (arterieller Zyanose) sinnvoll sein. Sie ist aber nicht ungefährlich. Im Zustand einer Kohlensäureüberladung der Zentren, die sich als CO_2-Narkose auswirkt und beim Cor pulmonale recht häufig ist, kann die akute Zuführung von Sauerstoff zentral lebensbedrohlich wirken. Auch bei der respiratorisch bedingten Azidose ist, wie *Rossier und Mitarb.* gezeigt haben, eine Sauerstoffzuführung gefährlich. Schließlich sprechen auch die Wirkungen der Sauerstoffatmung auf das aktive Blutvolumen (Verminderung der Blutmenge) in manchen Fällen gegen ihre Anwendung (vgl. *Wollheim* sowie *Heidland, Klütsch* und *Schneider*). Sie sollte nur klinisch angewendet werden, und zwar am besten in Form des Sauerstoffzeltes, das es erlaubt, auch die CO_2-Konzentration konstant zu halten. Das Verhalten der Blutgase sollte während dieser Therapie kontrolliert werden, um Schäden zu vermeiden.

5. Antihypertonika

Für die Behandlung des Hochdrucks im großen Kreislauf, insbesondere der essentiellen Hypertonie und ihrer Komplikationen, sind in den letzten 10 bis 15 Jahren potente Mittel entwickelt worden, durch die es möglich ist, den arteriellen Blutdruck eindeutig herabzusetzen. Unter dem Gesichtspunkt möglicher Gefahren der Therapie muß aber darauf hingewiesen werden, daß das unkomplizierte Frühstadium der essentiellen Hypertonie mit gelegentlichen Drucksteigerungen mit Sicherheit keine Indikation zur Verabreichung von Antihypertonizis darstellt. Dieses oft 10—20 Jahre dauernde latente Stadium des essentiellen Hochdrucks läßt sich vollkommen durch Beschränkung der Natriumzufuhr in der Kost, wie sie durch salzarme Diät gewährleistet ist, durch die Anwendung leichter zentral dämpfender Mittel aus der Gruppe der Barbiturate (Prominaletten, Luminaletten) oder durch barbituratfreie Karbamide und durch Regelung der Lebenshaltung beherrschen. Durch intensive medikamentöse Behandlung dieser Phase des Hochdrucks werden dem psychosomatisch kranken Hypertoniker eher Schäden zugefügt, als ihm genützt. Nichts ist verkehrter, als daß der Hypertoniker anfängt, sich für die tägliche Höhe seines Blutdrucks zu interessieren, was oft infolge einer solchen Behandlung eintritt. Blutdrucksenkende Medikamente kommen erst in Frage, wenn die labile Hyper-

tonie durch Blutdruckschwankungen erhebliche subjektive Beschwerden macht bzw. wenn sie fixiert ist und damit die Gefahr von Komplikationen näherrückt oder wenn das Stadium der Komplikationen bereits erreicht ist. Für die richtige Wahl des Mittels kann hier folgendes Schema gegeben werden (vgl. *Wollheim* und *Moeller*): In den leichtesten Fällen genügt die Anwendung abendlicher Gaben von Reserpin, z. B. 1 Tabl. Serpasil, evtl. kombiniert mit einem Hydralazin (1 Tabl. Nepresol), das die Nierendurchblutung verbessert (Kombinationspräparat Adelphan). Reserpin sollte aber bei chronischem Gebrauch nicht höher dosiert werden als 1—2 Tabletten (0,1—0,2 mg) täglich, da sonst die Gefahr von Depressionen besteht. Für die akute Drucksenkung können selbstverständlich wesentlich höhere Dosen bis zu 5 mg Reserpin i.v. angewendet werden. Genügt diese Therapie kombiniert mit salzarmer Kost und eventuell Einschaltung strenger Obst-Reis-Tage bei zentraler Dämpfung nicht mehr, so sollte ein Versuch mit Veratrumalkaloiden gemacht werden, die aber mangels geeigneter Präparate vorerst kaum angewendet werden können. Die potenten Ganglienblocker machen schwerste Nebenwirkungen, wie orthostatischen Kollaps, Störungen der Potenz und Störungen des Magen-Darm-Kanals (Obstipation). Ihre therapeutische Anwendung sollte stets klinisch begonnen und nur bei intelligenten Patienten ambulant fortgesetzt werden. Indikation für ihre Anwendung waren von jeher nur schwerste Formen des Hochdrucks, vor allem die maligne Hypertonie. Sie sind in den letzten zwei Jahren fast vollkommen verdrängt worden durch die auch antihypertonisch sehr wirksamen Saluretika, insbesondere durch Esidrix, dessen antihypertone Wirkung durch die Kombination mit Rauwolfia und Apresolin noch erheblich gesteigert wird (Adelphan-Esidrix). In niedriger Dosierung kann dieses Präparat auch bei leichteren Formen des Hochdrucks mit Erfolg angewendet werden, aber eine sehr erhebliche Gefahr dieser Hypertoniebehandlung besteht darin, daß die Saluretika dieser Art neben einer vermehrten Natriumausscheidung auch zu einer vermehrten Kaliumausscheidung führen. Die chronische ambulante Anwendung von Adelphan-Esidrix kann zu unangenehmen Hypokaliämien führen, die dann die Patienten mit einem charakteristischen, manchmal nicht ungefährlichen Beschwerdebild in die Klinik führen. Die Diagnose ist durch Bestimmung der Serum-Elektrolyte sofort zu objektivieren. Ebenso zeigt das Elektrokardiogramm die bereits obenerwähnten charakteristischen Veränderungen. Dem Patienten selbst ist die schwere Adynamie eindrucksvoll, die er vor allem beim Steigen von Treppen bemerkt. Keinesfalls sollte Adelphan-Esidrix ohne Kontrolle der Kranken wochenlang angewendet werden, höchstens bei dauernder Kaliumsubstitution.

Die Frage, ob es überhaupt richtig ist, den hohen Blutdruck des Hypertonikers zu senken, muß zweifellos bejaht werden. Dies gilt insbesondere für die exzessiven Blutdrucksteigerungen und für viele Fälle mit stark labilem Hochdruck.

Zurückhaltung ist aber bei der Blutdrucksenkung dann am Platze, wenn bereits eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt, die durch eine sehr radikale Herabsetzung des Blutdrucks gefährlich verschlechtert werden kann. Auch bei einer ungenügenden koronaren Durchblutung ist vor zu brüsker Blutdrucksenkung zu warnen. Im allgemeinen also ist es erwünscht, die blutdrucksenkende Therapie möglichst bereits im komplikationsfreien oder komplikationsarmen Stadium des Hochdrucks einzusetzen.

6. Kreislaufmittel

Die peripher angreifenden Sympathikomimetika können nur schwer überdosiert werden, falls sie unter Kontrolle des arteriellen Blutdrucks angewendet werden. Sie werden aber manchmal ohne jede Indikation verordnet. Jede auffällige Senkung des arteriellen Blutdrucks muß auf ihre Ursache analysiert werden. Auch schwere akute Herzinsuffizienzen mit Hyposystolie können zu einer starken Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks führen. Hier würde die Erhöhung des peripheren Widerstandes durch Sympathikomimetika, beispielsweise Effortil, Veritol oder Noradrenalin unter Umständen lebensbedrohlich sein. Das hier adäquate Mittel ist die Digitalisierung. Ebensowenig empfehlenswert ist die Anwendung der Sympathikomimetika mindestens in den ersten Phasen des Schocksyndroms, also der Hypovolämie mit Hämokonzentration. In dieser Phase ist die Ausscheidung von Noradrenalin sogar häufig vermehrt, wie *Kuschke* in unserer Klinik zeigte. Die hier einzuschlagende Therapie ist nicht eine weitere konstriktive Wirkung auf den arteriellen Kreislauf, sondern die Auffüllung des Blutvolumens durch Plasma, Dextran oder Humanalbumin.

Adrenalin ist aus der Therapie der Gefäßinsuffizienz und des Kollaps mit Recht verschwunden, aber auch Noradrenalin in Tropfinfusionen kann unter Umständen zur Herzinsuffizienz und Flimmerarrhythmie führen, die aber durch rechtzeitige Digitalisierung wieder zu beseitigen ist. In jedem Fall sollte bei Anwendung der Sympathikomimetika in hohen Dosen, insbesondere bei der intravenösen Infusion von Noradrenalin der arterielle und der venöse Druck unter Kontrolle gehalten werden. Das gleiche gilt für die intravenöse Infusion des dem Noradrenalin manchmal noch überlegenen Hypertensins.

Die zentralen Analeptika in ihrer wasserlöslichen und synthetischen Form (Cardiazol und Coramin) sind in den letzten 10—15 Jahren fast völlig aus der Mode gekommen, möglicherweise zu Unrecht. Bei Schlafmittelvergiftungen, bei denen sie noch manchmal angewendet werden, sind sie überflüssig und in der großen Weckdosis unter Umständen sogar gefährlich, da sie zentrale Krämpfe auslösen können. Die Behandlung auch schwerer Schlafmittelvergiftungen kann nach den Prinzipien der Schocktherapie erfolgen, d. h. durch Blutersatzmittel und allenfalls durch peripher angreifende Sympathikomimetika.

Ein besonders ernstes Problem stellt die Behandlung der großen Lungenembolie dar. Unumstritten wertvoll ist hier die Verabreichung nicht zu großer Dosen von Morphin oder Morphinderivaten, um eine zentrale Dämpfung der Reflexerregbarkeit herbeizuführen. Dies wird möglicherweise noch besser durch Novocain, Melcain oder Panthesin-Hydergin erreicht. Digitalis oder Strophanthin, die manchmal in diesem Zusammenhang empfohlen werden, scheinen uns nur dann diskutabel, wenn durch die Lungenembolie eine manifeste Insuffizienz des rechten Herzens bewirkt wird. Aber selbst dann kann die Erhöhung des Schlagvolumens unter Umständen ein appositionelles Wachstum des Embolus bewirken. Auch die Erhöhung des peripheren Widerstandes vor dem linken Herzen, etwa durch Noradrenalin oder Hypertensininfusionen scheint bei diesen Fällen unzweckmäßig zu sein, selbst wenn der Blutdruck tief abgesunken ist. Werden in solchen Situationen Sympathikomimetika angewendet, so sollte man sich auf das relativ schwach wirkende Sympatol beschränken.

7. Antikoagulantien

Nach den umfangreichen Erfahrungen aus der ganzen Welt wie auch nach unseren eigenen Beobachtungen ist der Wert langdauernder Antikoagulatienbehandlung nach Herzinfarkten unbestreitbar. Unsere eigenen Beobachtungszahlen umfassen zur Zeit: 1. eine Gruppe von 108 Herzinfarkten ohne Antikoagulantienbehandlung. Gesamtletalität dieser Gruppe 41,6%, davon in den ersten 24 Stunden 9,2%, 2—14 Tage nach dem Infarkt 19,4%, in der folgenden Zeit 13%. 2. Demgegenüber zeigte eine Gruppe von 183 Patienten mit Antikoagulantientherapie eine Gesamtletalität von 25,6%, davon innerhalb der ersten 24 Stunden 8,7%, nach 2—14 Tagen 9,3%, später 7,5%. Diese statistisch signifikanten Unterschiede zeigen die eindeutige Herabsetzung der Letalität, abgesehen von der Frühletalität der ersten 24 Stunden, die kaum beeinflußt ist. Bezüglich der Reinfarkte unter diesen insgesamt 291 Myokardinfarkten ist folgendes festzustellen: Von insgesamt 57 Reinfarkten traten 25, d. h. 43,9%, in der Gruppe ohne Antikoagulantien auf, die übrigen 32, also 56,1% aller Reinfarkte, mit Antikoagulantien. Dagegen war die Letalität in der Gruppe ohne Antikoagulantienbehandlung bei Reinfarkten 88%, in der Gruppe mit Antikoagulantientherapie nur 56%, d. h. obgleich die Zahl der Reinfarkte offenkundig nicht vermindert war, wurde ihre Gefahr durch die Antikoagulantienbehandlung ebenfalls herabgesetzt. Selbstverständlich setzt die Antikoagulantientherapie voraus, daß keine der bekannten Kontraindikationen (Störungen des Blutgerinnungssystems, schwere Leberkrankheiten, zu hohes Alter, exzessiv hoher Blutdruck) vorliegen. Die Einstellung der Prothrombinwerte nach *Quick* erfolgt auf 20—30%. Voraussetzung einer langdauernden Antikoagulantientherapie ist ferner die regelmäßige Kontrolle der Prothrombinzeit, anfangs während der klinischen Behandlung täglich oder jeden zweiten Tag, später in der ambulanten Beobachtung wöchentlich und bei guter Einstellung ein- bis zweimal monatlich. In der Zwischenzeit sollte mindestens wöchentlich das Harnsediment auf Erythrozyten kontrolliert werden, da eine Mikrohämaturie ein fast obligates Symptom der Überdosierung der Antikoagulantien ist. Unter diesen Kautelen sahen wir in einer Gruppe von 68 Patienten, die 2½ Jahre oder länger mit Antikoagulantien behandelt wurden, insgesamt 13mal, d. h. in 19,1%, Komplikationen. Davon waren aber 11 nur leichtester Art, kurzdauerndes Nasenbluten, Zahnfleischbluten, geringe Hämaturie. Unterbrechungen der Behandlung von 1—2 Tagen genügten zu ihrer Beseitigung. Schwere Komplikationen wurden nur in 2 Fällen (2,9%) von 68 beobachtet. Der erste Fall hatte ausgedehnte Suffusionen im Bereich des Armes und am Thorax. Durch Gaben von Konakion und mehrwöchiges Aussetzen der Antikoagulantientherapie konnte die Blutung beherrscht werden. Der zweite Fall kam mit einer massiven intraabdominellen Blutung in die Klinik, an deren Folgen er starb. Es handelte sich hier um einen 73j. Pat. mit einer sehr lange bestehenden Hypertonie, als deren Folge sich eine erhebliche Arteriosklerose beider Nieren entwickelt hatte. Im pararenalen Fettgewebe fand sich eine massive Blutung. Innerhalb der Blutmassen in die linke Niere fand sich ein hypernephroides Nierenadenom. Möglicherweise ist durch diesen Tumor das Auftreten und die Lokalisation der Blutung begünstigt worden (Obduktion im Pathologischen Institut der Universität Würzburg, Direktor: Professor Dr. *Altmann*).

Selbstverständliche Regel bei allen mit Antikoagulantien behandelten Patienten muß sein, daß sie eine Ampulle Vitamin K mit der nötigen Anweisung ständig bei sich tragen, um bei etwaigen Verkehrsunfällen die normale Gerinnungsfähigkeit des Blutes wiederherstellen zu können.

8. Allgemeine Behandlung und Ernährung

Der herzinsuffiziente Plusdekompensierte mit Dyspnoe, stark gefüllten Halsvenen, vergrößerter Leber, anderen Stauungsorganen und evtl. Ödemen fühlt sich bekanntlich wesentlich wohler, wenn er im Stuhl sitzend die Beine herabhängen läßt. In dieser Haltung nimmt seine vergrößerte aktive Blutmenge ab und die Vitalkapazität steigt an. Immer wieder erlebt man den Fehler, daß derartige Patienten gezwungen werden, im Bett zu liegen, statt ihnen eine Nachtruhe in einem bequemen Sessel zu gönnen. Es ist ein Irrtum, zu glauben, daß nur die Erhöhung des Oberkörpers hier ausreichende Erleichterung gibt. Selbstverständlich wird die Situation durch die so mögliche Orthopnoe bereits verbessert, aber erst das in der Klinik zur Verfügung stehende Herzbett, in dem die Beine tiefer liegen, schafft eine adäquate Haltung.

Äußerst selten wird noch durch diätetische Verordnungen gesündigt. Daß eine Natriumbeschränkung in der Nahrung sowohl für die herzinsuffizienten, wie auch für die kardiovaskulär kompensierten Hypertoniker eines der wirksamsten Therapeutika ist, ist heute wohl Allgemeingut ärztlichen Handelns. Nur findet man manchmal nicht ausreichende Kenntnis über den Natriumgehalt einzelner Nahrungsmittel. Hier sei besonders daran erinnert, daß 1 Liter Milch nicht weniger als 510 mg Natrium (157 mg NaCl) enthält. Es ist also unzweckmäßig, wenn derartige Patienten etwa Milchtage durchführen oder auch nur größere Mengen von Milch trinken in der Meinung, es handle sich hier um ein unschuldiges Nahrungsmittel. Mit 1 Liter Milch wird also die für eine strenge kochsalzbeschränkte Diät übliche Menge von 1 g NaCl um mehr als die Hälfte überschritten.

Die hier gegebenen Hinweise können nicht mehr sein als Aphorismen zum Thema ohne Anspruch auf Vollständigkeit und ohne Verzicht auf den aus jeder therapeutischen Erörterung sich leider zwangsläufig ergebenden Subjektivismus.

Schrifttum: v. Bergmann, G.: Funktionelle Pathologie. 1. Auflage. Springer, Berlin (1932). — Eggleston, C.: Arch. intern. Med., 16 (1915), S. 1. — Hegglin, R.: Die Klinik der energetisch-dynamischen Herzinsuffizienz. Basel (1947). — Heidland, A., Schneider, K. W. u. Klütsch, K.: Dtsch. med. Wschr. (i. Druck). — Heidland, A., Klütsch, K. u. Schneider, K. W.: Dtsch. med. Wschr., 38 (1960), S. 838. — Hess, R.: in Diurese und Diuretika, Symposion. Springer (1959), S. 121. — Kuschke, H. J.: Arch. Kreisl.-Forsch. (i. Druck). — Kuschke, H. J. u. Schneider, K. W.: Z. Kreisl.-Forsch., 49 (1960), S. 261. — Moeller, J. u. Schäfer, H. E.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 620. — Rossier, P. H. u. Buhlmann, A.: Hamb. innere Medizin. 4. Aufl., Bd. IV/1, S. 39. — Schäfer, H. E.: Münch. med. Wschr., 102 (1960), S. 1554. — Scholz: Dissertation. Würzburg. — Withering, W.: An account of the foxglove and some of the medical uses. London (1785). — Wollheim, E.: Dtsch. med. Wschr., 56 (1930), S. 556; Dtsch. med. Wschr., 57 (1931), S. 617; Z. klin. Med., 116 (1931), S. 269; Klin. Wschr., 12 (1933), S. 112; Dtsch. med. Wschr., 75 (1950), S. 482; Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., 16 (1950), S. 75; Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 2080; Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 1973; Bad Oeynhausener Gespräche III. Herzinsuffizienz und Digitaliswirkungen. Springer (1958), S. 29. — Wollheim, E. u. Lange, K.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 43 (1931), S. 134. — Wollheim, E. u. Moeller, J.: Handbuch innere Medizin. 4. Aufl. Springer (1960), Bd. IX, S. 5. — Wollheim, E. u. Schneider, K. W.: Arch. Kreisl.-Forsch., 28 (1958), S. 171. — Zissler, J.: Arch. Kreisl.-Forsch., 22 (1955), S. 97; Bad Oeynhausener Gespräche III. Springer (1959), S. 157.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. E. Wollheim, Würzburg, Med. Univ.-Klinik, Luitpoldkrankenhaus.

DK 615.71 - 035

Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Stadt Augsburg (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. G. *Stötter*)

Diabetes mellitus

Neuere Gesichtspunkte und moderne Therapie

von G. STÖTTER

(Schluß)

Glukosetoleranz

Unter Glukosetoleranz versteht man die Fähigkeit Höhe und Dauer des Blutzuckeranstiegs, der einer Gabe von Glukose folgt, zu begrenzen. Sie hängt nicht nur von der Geschwindigkeit ab, mit welcher peripheres Gewebe Glukose assimiliert, sondern auch vom Vermögen der Leber ihre konstante Glukoseabgabe einzuschränken. Der initiale Blutzuckerabfall, der durch SH ausgelöst wird, ist nicht durch eine beschleunigte Assimilation der Glukose durch das extrahepatische periphere Gewebe oder durch eine vermehrte Insulinwirkung auf dieses Gewebe zu erklären.

Die Hypothese, daß bei Stoffwechselgesunden der durch SH ausgelöste initiale Blutzuckerabfall fast ausschließlich auf eine Verminderung der Freisetzung von Glukose durch die Leber ins Blut bedingt ist, gewinnt somit an Wahrscheinlichkeit.

Von vielen Untersuchern wurde bei Diabetikern eine Verminderung der Glykogenolyse in der Leber nach SH gefunden. Die Leber weist nach SH sehr rasch einen 2—3mal so großen Glykogengehalt auf. Wenn die Hemmung der hepatischen Glykogenolyse für die Abnahme der Glukoseabgabe der Leber verantwortlich ist, muß eine direkte Wirkung der SH auf ein Enzymsystem in der Leber diskutiert werden.

Die Verhinderung der Glykogenolyse ist jedoch nicht so ausgesprochen, daß sich Glykogen in der Leber anstaut. Der Glykogengehalt der Leber wurde sowohl bei Tieren als auch bei Diabetikern, die über mehrere Monate mit D 860 behandelt wurden, normal gefunden. Die Fähigkeit der Glykogenolyse bleibt beim Tier und beim Menschen erhalten. Die Wirkung der glykogenolytischen Hormone ist nicht eingeschränkt; somit kann weder der initiale noch der langdauernde hypoglykämische Effekt der SH durch die Verhinderung der hepatischen Glykogenolyse allein erklärt werden.

Hemmung der Glukoneogenese

Die Glukoneogenese der Leber kann durch Reduktion der Aktivität der Nebennierenrinde vermindert werden. Die hypoglykämische Wirkung der SH ist aber beim nebennierenlosen Tier extrem verstärkt. Eine Wirkung auf die Abgabe von Hormonen der Nebenniere durch SH ist somit wahrscheinlich *(Bänder)*.

Die Vorstellung, daß eine vermehrte Glukokortikoid-Wirkung eine diabetische Stoffwechsellage bedingt, kann nur für den Akromegalie-Diabetes und für den Steroid-Diabetes aufrechterhalten werden. Diese Formen des Diabetes sprechen auf SH nicht oder nur sehr wenig an.

Fermentuntersuchungen *(Wallenfels, Creutzfeld et al.)* führten zur Hypothese, daß durch SH die Aktivität der hepatischen Enzyme, insbesondere der Glukose-6-Phosphatase, verändert wird. Wenn der Glukoseeintritt in die Leber unverändert bleibt, würde die Fermenthemmung entweder zu einer vermehrten Glykogenese oder einer vermehrten Utilisation der Glukose über den Weg des Monophosphat-Hexoseshunt führen. Bei Hungertieren sowie bei Pat. mit ketogener Diät und Diabetikern wurde nach SH eine Reduktion der Ketonämie beobachtet. Hierfür wird die vermehrte Oxydation von Azetat verantwortlich gemacht. Die Kombination einer Abnahme des Blutzuckers und der Ketonkörper mit Zunahme des Leberglykogens legt eine vermehrte Utilisation von Glukose durch die Leber nahe. Die SH können somit den Leberstoffwechsel an verschiedenen Angriffspunkten beeinflussen.

Darüber hinaus wurde aber unwidersprochen gezeigt, daß die SH eine hypoglykämische Wirkung bei hepatektomierten Tieren haben.

Das durch SH freigesetzte Insulin wird wahrscheinlich zunächst in der Leber fixiert. Es verhindert dort die Glukosefreisetzung und erreicht erst später die Peripherie. Diese Annahme würde erklären, daß der Blutzuckerabfall nach SH nicht von einer verstärkten Insulinwirkung in der Peripherie begleitet ist und daß nach Absättigung der Leber mit Insulin eine leichte periphere Insulinwirkung deutlich werden kann.

Die hypoglykämische Wirkung der SH kann demnach mit einer der folgenden Beobachtungen in Zusammenhang gebracht werden:

1. Durch vermehrte Freisetzung von Insulin.

Allerdings besteht die Möglichkeit, daß endogenes Insulin und exogenes Insulin sich in ihren Stoffwechseleffekten unterscheiden, da das letztere durch eine komplexe chemische Extraktion gewonnen wird und im allgemeinen heterogenen Artcharakter hat. Das durch SH freigesetzte Insulin kann somit geänderte Eigenschaften haben.

2. Durch vermehrte Aktivität von endogenem Insulin.

3. Durch direkte Wirkung der SH auf Leber oder peripheres Gewebe über Fermentbeeinflussung, wobei es nur zu einer Stoffwechselwirkung kommt, wenn die B-Zellen Insulin produzieren.

Therapie

In Deutschland stehen D 860 und BZ 55 für die Therapie zur Verfügung, während in Amerika D 860 und P 607 angewandt werden. Die Präparate haben folgende Charakteristik:

Präparat	Halbwertszeit	Vollwirkspiegelbereich Serumkonzentration
D 860	5— 8 Std.	7—11 mg%
BZ 55	30—60 Std.	10—14 mg%
P 607	32—36 Std.	5—11 mg%

Unter Zugrundelegung von Blutspiegelwerten und Halbwertszeiten lassen sich bei verschiedenen Dosierungsschemen Blutspiegelkurven berechnen.

Nach Einzeldosen steigt bei allen 3 Substanzen die Serumkonzentration in den ersten zwei Stunden stark an. Zwischen der 2. und 4. Stunde ist das Maximum erreicht. Z. B.

ist bei 1,5 g D 860 nach 4 Stunden eine maximale Serumkonzentration von 12 mg% erreicht und nach 9 Stunden ist der Vollwirkspiegel um 50% im Mittel unterschritten. Nach 18 Stunden ist kein D 860 im Serum mehr nachweisbar (Abb. 10/I). Nach einer Einzelgabe von 1,5 g muß man daher

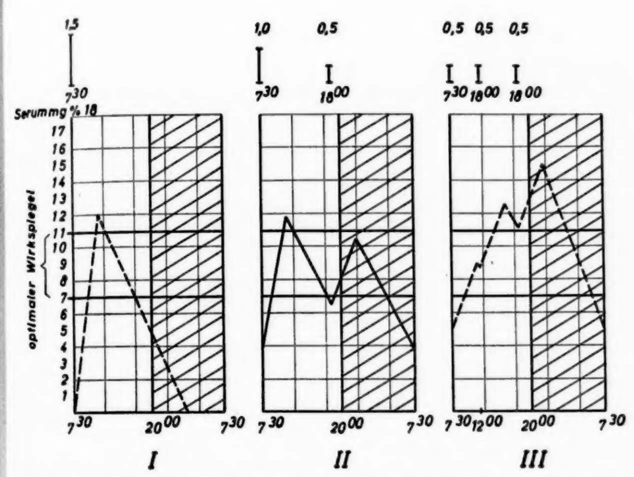


Abb. 10: Serumspiegel von 1,5 g D 860 als Einzeldosis und verteilt über n-Tage.

täglich den maximalen Wirkspiegel wieder neu aufbauen. Sicher lassen sich so eine Anzahl von Zuckerkranken, die noch über eine gute Eigen-Regulation verfügen, ausreichend einstellen. Verteilt man die Dosis von 1,5 g auf 1,0 g am Morgen und 0,5 g vor dem Abendessen, so erhält man auch mit dem kurzzeitig wirksamen D 860 einen relativ gleichmäßigen Medikamentenspiegel, der bis in die Nacht hinein im optimalen Wirkspiegelbereich liegt (Abb. 10/II).

Geben wir die Gesamtdosis in drei Einzeldosen à 0,5 g, dann haben wir in der Tagperiode einen langsam ansteigenden Wirkspiegel, der erst nach 20 Uhr seinen Höhepunkt erreicht (Abb. 10/III).

Die Verteilung in 2 ist somit einer Einzeldosis oder Verteilung in 3 Portionen vorzuziehen.

In den nachstehenden Dosierungsformeln ist a= 1 g zu setzen. Abb. 11 (A_1—A_3, B_1—B_3).

A. Nach einer Dosis von 1 g, gegeben in 2 Portionen $(\frac{a}{2} + \frac{a}{2})$, erreicht man den optimalen Wirkbereich erst gegen Abend (A_3.) Bei einer Dosis von 2 g, gegeben in 2 Portionen (a + a), liegt der Blutspiegel 24 Stunden im und z. T. über dem optimalen Wirkbereich (A_2) und bei einer Dosis von 3 g in der Verteilung 1,5 a + 1,5 a liegt er fast die ganze Zeit über dem optimalen Wirkbereich (A_1).

B. Bei der Verteilung von $\frac{a}{2} + \frac{a}{4}$ erreicht man den Wirkspiegel nicht (B_3); bei einer Verteilung von a + $\frac{a}{2}$ liegt der Blutspiegel die längste Zeit im optimalen Wirkbereich (B_2) und bei der hohen Dosierung von 2 a + a ist der optimale Wirkbereich fast laufend überschritten (B_1). Sicher ist der Wirkbereich für den einzelnen Zuckerkranken eine individuelle Größe. Bei einer Reihe von Diabetikern genügt durchaus auch die Menge von 0,75 g und weniger täglich, um den Stoffwechsel ausreichend zu kompensieren. Höhere Dosen als 3 g sind nicht zu empfehlen. Sie haben sich im allgemeinen als nicht wirksamer erwiesen.

Für die Behandlung ist somit das Schema B vorzuziehen. Es ist zweckmäßig, D 860 so zu verabfolgen, daß das Wir-

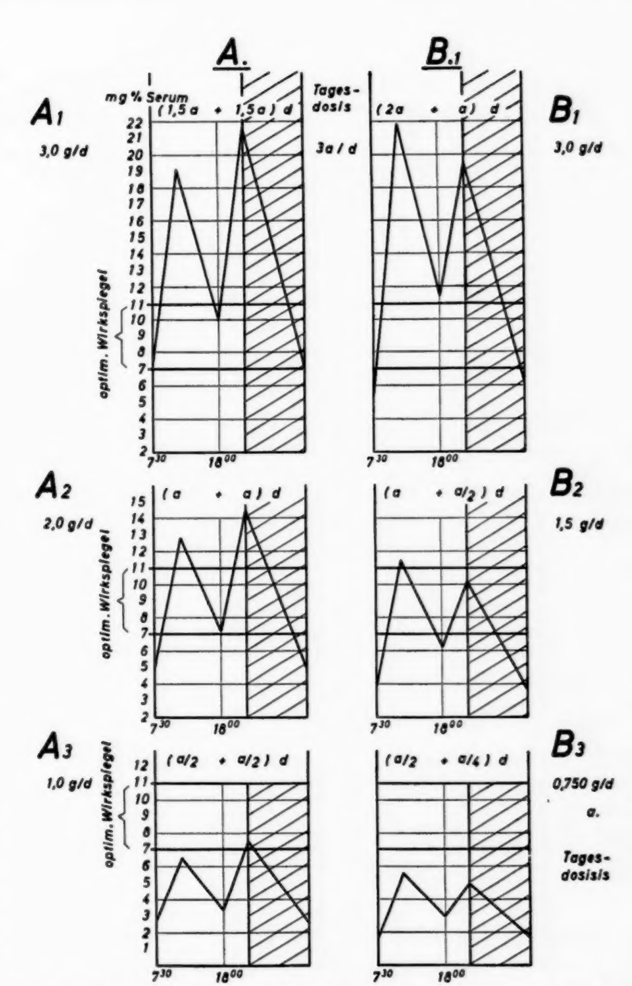


Abb. 11: Serumspiegel von D 860 bei verschiedener Dosierung ab dritten Tag nach Beginn der Behandlung (a = 1,0 g).

kungsoptimum in die Hauptbelastungszeit des Kohlenhydratstoffwechsels (Zeit der Nahrungsaufnahme und Resorption von 8 Uhr morgens bis 20 Uhr abends) fällt. Der nächtliche unter dem Vollwirkspiegelbereich liegende Restspiegel soll noch ausreichen, durch die erneute morgendliche Gabe den optimalen Wirkspiegel aufzubauen. Mit dem Dosierungsplan von a + $\frac{a}{2}$ erreicht man den höchsten Wirkspiegel wenige Stunden nach der morgendlichen Medikation. Der zweite Gipfel nach der abendlichen Gabe ist niedriger, ab 20 Uhr fällt der Wirkspiegel allmählich ab (B_2) (B_3).

BZ 55 erzeugt ebenfalls in 4 Stunden einen maximalen Blutspiegel, wird aber erst nach 30—60 Stunden bis zu 50% ausgeschieden. Legen wir eine mittlere Abbauquote von 45 Stunden zugrunde, dann ergeben die gemessenen Blutspiegel bei einer einmaligen täglichen Dosis um 7.30 Uhr von 0,5, 1,0 und 1,5 rechnerisch folgende Medikamentenspiegel (Abb. 12):

Nach einer 12tägigen Gabe von 0,5 g ist ein im Unendlichen verlaufender Wirkspiegel erreicht, der gerade in den Vormittagsstunden an den angegebenen optimalen Wirkspiegelbereich herankommt. Nach der Gabe von 1,0 g pro Tag wird erst nach 15 Tagen ein gleichmäßiger Medikamentenspiegel aufgebaut, der bereits dauernd über dem optimalen Wirkspiegelbereich liegt. Nach einer Gabe von 1,5 g pro Tag werden nach 18 Tagen laufend Medikamentspiegel unterhalten, die weit über dem normalen Wirkspiegelbereich

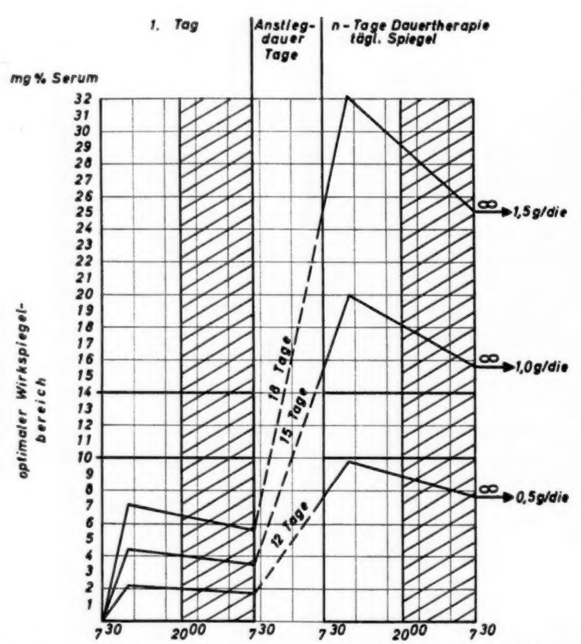


Abb. 12: Serumwirkspiegel von BZ 55 zu Beginn und bei laufender Gabe in verschiedenen Dosen.

liegen. Die Therapie mit BZ 55 ist damit unelastischer und die Gefahr der Stapelung muß besonders bei hohen Dosierungen beachtet werden.

Bei P 607 liegen die Medikamentspiegelkurven zwischen denen von D 860 und BZ 55.

Wie beginnt man die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen?

Bei der Neueinstellung eines Zuckerkranken versucht man zunächst die Behandlung mit Diät allein. Bei übergewichtigen Pat. ist eine Beschränkung der Gesamtkalorien notwendig. Uns hat sich die Einschiebung von KH-freien Tagen bewährt. Tritt dabei eine Azidose auf, erfolgt sofortige Einstellung auf Insulin. Während der KH-freien Tage werden noch keine SH gegeben, da ohne Kohlenhydrate eine gewisse Gefahr für hypoglykämische Reaktionen besteht.

Wird der Pat. an KH-freien Tagen harnzuckerfrei und sinkt der Nüchternblutzuckerwert auf Werte unter 200 mg ab, ist eine alleinige Einstellung mit Dät zu versuchen. Tritt dabei eine erneute Urinzuckerausscheidung (über 10 g) auf, werden 1,5 g D 860 (maximal 3 g) in der Verteilung a + $\frac{a}{2}$ gegeben. Tritt danach Zuckerfreiheit ein, kann eine Reduzierung der Dosis versucht werden.

Beispiel:

	Kost	Blutzucker	Medikament	Zuckerausscheidung im Urin
		7.30 240 mg%	—	
1. Tag	Vollkost	12.00 380 mg%	—	50 g
		18.00 360 mg%	—	
2. Tag	KH-freier Tag		—	24 g
3. Tag	KH-freier Tag		—	16 g
4. Tag	KH-freier Tag		—	∅
5. Tag	Diät 16 WBE	200 mg%	—	30 g
6.—9. Tag	16 WBE		D 860	10 g
		7.30 120 mg%	1,0 g + 0,5 g	
		12.00 180 mg%		∅
		18.00 130 mg%		∅

Entlassung in ambulante Kontrolle

Bei ambulanter Einstellung muß bei der Durchführung von KH-freien Tagen täglich auf Azeton untersucht werden. Vor dem Abbau der Dosis sind Blutzuckertagesprofile zweckmäßig. Beim Zuckerkranken sollen alle 3 Werte unter 200 mg% liegen. Dieser Idealfall wird allerdings nur bei einem geringen Prozentsatz der auf SH eingestellten Pat. erreicht. Bei einem nicht unbeträchtlichen Teil mit erhöhtem Nüchternwert (160—180 mg%) liegen die Tagesblutzuckerwerte höher. Die Werte steigen vor dem Mittagessen und vor dem Abendessen auf Werte zwischen 200 und 300 mg% an, oft ohne daß eine Harnzuckerausscheidung nachweisbar ist.

Bei diesen Pat. soll mindestens in 4wöchigen Abständen der Nüchternblutzucker kontrolliert werden, da eine evtl. erhöhte Nierenschwelle (Verminderung der Glomerulusfiltration oder die Erhöhung der Tubulus-Rückresorption) die Kontrolle der Zuckerkrankheit anhand der Harnzuckerausscheidung allein unmöglich macht. Bei diesen Pat. gehen auch kleinere Ausscheidungen bis zu 10 g mit sehr hohen Blutzuckerspiegeln — oft zwischen 300—500 mg% — einher, wodurch die Gefahr des Auftretens von Komplikationen erhöht ist.

Alles hängt somit von der laufenden strengen Kontrolle des Zuckerkranken ab. Für die Praxis empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

Während der ersten 2 Wochen: Tägl. Kontrolle der Glykosurie und bei stärkerer Glykosurie wöchentlich zweimal Untersuchung auf Azeton, Blutzuckerkontrolle jede Woche.

Ab 3. Woche: Wöchentliche Kontrolle von Glykosurie und Azeton, dann alle 14 Tage, später jeden Monat.

Tritt eine Verschlechterung der Stoffwechsellage ein, indem ein Pat., der bisher mit Diät und SH gut eingestellt war, eine größere Zuckermenge ohne Azidose ausscheidet (eine Azidose verlangt sofortige Insulinbehandlung), wird zunächst der Diätplan revidiert und die D-860-Tagesdosis auf 1,5 g (2 Tbl. + 1 Tabl.) erhöht. Ist keine Besserung eingetreten, verabfolgt man vorübergehend zusätzlich eine kleine Menge Insulin. Meist genügen 20 bis 30 E Depot-Insulin, um die Stoffwechsellage wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Dabei wird dieselbe Diät und die gleiche Menge an SH beibehalten. Meist kann das Insulin nach Regulierung der Stoffwechsellage wieder langsam reduziert werden (nicht mehr als 4 E alle 4 Tage). In Ausnahmefällen, in denen der Pat. auf ein sehr strenges Diätregime eingestellt ist (keine Vormittags- und Nachmittagsmahlzeiten), sollen bei der zusätzlichen Insulinbehandlung je 2 BE = 24 g KH um 10 Uhr und 15 Uhr eingebaut werden, um der Gefahr der Hypoglykämie vorzubeugen.

Gelingt es nicht mehr, das Insulin im Verlauf von 4—12 Wochen unter Voraussetzung der Aglykosurie ganz abzubauen, wird es fraglich, ob die kombinierte Behandlung von Diät, SH und Insulin aufrechterhalten werden soll. Eine alleinige Behandlung mit Diät und Insulin ist dann ins Auge zu fassen.

Bemerkenswerterweise werden von Pat., die auf SH eingestellt sind, Infekte auch ohne Toleranzverschlechterung überstanden. Tritt einmal eine Toleranzverschlechterung ein, dann pflegen wir eine kombinierte Behandlung (SH + Insulin) vorzunehmen.

Primärversager

Läßt sich ein Zuckerkranker von vorneherein mit SH nicht ideal einstellen, d. h., ist trotz genauer Regelung der Diät

und Dosen im Vollwirkspiegelbereich keine Harnzuckerfreiheit zu erzielen (Ausscheidungen bis zu 20 g tägl. werden von vielen Untersuchern toleriert) oder liegen die Blutzuckerwerte bereits nüchtern bei 180—200 mg% und im Tagesprofil über 300 mg%, wird man bei verhältnismäßig KH-reicher Einstellung nochmals versuchen, die bisher bewilligten Kohlenhydrate weiter einzuschränken. Zusätzlich ist daran zu denken, insbesondere für den Zuckerkranken mit sitzender Lebensweise regelmäßige körperliche Betätigung und bei Übergewicht eine stärkere Beschränkung der Gesamtkalorien zu verordnen. Führen alle diese Maßnahmen zu keiner Besserung der Stoffwechsellage, ist es ungünstig, über längere Zeit die schlechte Einstellung in Kauf zu nehmen. Durch vernünftige Aussprache muß es gelingen, den Patienten von der Zweckmäßigkeit einer Einstellung auf Insulin zu überzeugen. Meist ist diese mit kleinen Mengen Insulin ohne weiteres möglich.

Spätversager

Bereits zu Beginn der SH-Ära wurde vermutet, daß bei einem Teil der Behandelten die Zuckerkrankheit schicksalsmäßig weiter fortschreitet, und in ein Stadium eintritt, das eine Insulinbehandlung erfordert (Spätversager). Bei vielen ist von vornherein die Einstellung ungenügend, bei anderen, insbesondere in unserem Krankengut, hat eine Schilddrüsenüberfunktion das Gleichgewicht gestört. Diese Patienten sind auch mit Insulin schwer einzustellen. Bei einem anderen Teil mag das Nichteinhalten der Diät angeschuldigt werden, bei einem geringen Prozentsatz ist die Ursache unbekannt.

Die Zahl der echten Spätversager wird sehr verschieden angegeben. Sie wird bei strenger Diät mit 3% angegeben und liegt bei schlechter diätetischer Führung bei 10 und mehr Prozent. Nur selten ist der Insulinbedarf für eine kurze Zeit oder gar für dauernd gegenüber dem Insulinbedarf von der SH-Behandlung erhöht.

Nebenwirkungen

Die Erfahrung über Jahre hat ergeben, daß mit **D 860** in mehr als 99% keine nachteiligen Nebenwirkungen eintreten. Auch bei zusätzlichen chronischen Erkrankungen, insbesondere Nieren- und Lebererkrankungen, wird keine Verschlechterung der vorhandenen Komplikationen beobachtet.

Bei **BZ 55** liegen die Nebenwirkungen mit 4% wesentlich höher als beim D 860. Außer Unverträglichkeit traten urtikarielle Exantheme, Granulozytopenien und Polyneuritis auf.

P 607 ist wegen seiner Nebenwirkungen noch bedeutend gefährlicher als BZ 55, da es zusätzlich Leberschädigungen verursachen kann. Außerdem ist bei dieser stärker wirkenden Substanz mit Auftreten von gefährlichen Hypoglykämien zu rechnen. Die Beantwortung der Frage, ob bei stärker wirkenden Verbindungen auf die Dauer eine Erschöpfung der B-Zellen eintritt, steht noch offen.

Tabelle der Nebenwirkungen

Medikament	Dosierung in mg	gastrointest. Unverträglichk.	Leberschäden	schwere Hypoglykämie	Azetonurie	neurol. Sympt.	Blutschäden Hautallergien
D 860	500—3000 mg	0	0	0	0	0	(+)
BZ 55	500—1500 mg	(+)	(+)	0	0	0	+
P 607	250—1000 mg	+	+	+	0	+	+
Biguanide	50—300 mg	++++	0	0	+	0	+

Kontraindikationen

Gegen die SH-Behandlung besteht eine wichtige Kontraindikation: Ist bei einem Pat. eine Cortison-Behandlung notwendig, dann muß auch bei mäßigen Dosen auf Insulin umgestellt werden, da es unter der gleichzeitigen Gabe von Cortisonen und SH mit Sicherheit zu einer Entgleisung der Stoffwechsellage kommt. Nach Beendigung der Cortisonbehandlung kann dann wieder auf SH allein umgestellt werden.

Aus Sicherheitsgründen soll man bei einer Schwangerschaft rechtzeitig auf Insulin umstellen, um die Frucht nicht in ihrer Entwicklung zu stören, da während der Schwangerschaft doch erhebliche Mehranforderungen an den mütterlichen Organismus gestellt werden, die evtl. unter einer SH-Behandlung nicht kompensiert werden können. Nach Beendigung der Gravidität kann wieder auf SH allein umgestellt werden.

Schlußfolgerungen über SH-Therapie

Die Behandlung ist unter der Voraussetzung einer guten Einstellung eine ideale Therapie der Zuckerkrankheit, die der Insulinbehandlung gleichwertig, in manchen Fällen sogar überlegen ist. Das Allgemeinbefinden der Pat. ist ausgezeichnet; die Häufigkeit von Nebenwirkungen von D 860 (und auch bis zu einem gewissen Grade bei BZ 55) ist gering. Nur bei hohen Dosen von BZ 55 ohne entsprechende Kohlenhydratzufuhr kommt es zu Blutzuckerabfällen, die zu Hypoglykämien führen können.

Im Idealfall mit normalem Blutzuckertagesprofil wird die endogene Insulinausschüttung ähnlich wie beim Gesunden an die Zufuhr der Nahrungskohlenhydrate angepaßt. Die Selbstregulation im Kohlenhydratstoffwechsel ist bei entsprechender Schonung wieder voll hergestellt.

Guanidine

Die orale Behandlung der Zuckerkrankheit mit Guanidinabkömmlingen ist wesentlich älter als die SH-Therapie. Schon 1918 beobachtete *Watanabe*, daß Guanidin den Blutzucker beim Tier zu senken vermag. Fußend auf diesen Beobachtungen wurde 1926 ein Diguanidin (das Synthalin) von *Frank* u. *Mitarb.* in die Therapie eingeführt.

H_2N—C(=NH)—NH—$(CH_2)_{10}$—NH—C(=NH)—NH_2

Synthalin A (Dekamethylenbiguanindin)

C_6H_5—CH_2—CH_2—NH—C(=NH)—NH—C(=NH)—NH_2

DBI (Phenylaethylbiguanid)

H_3C—$(CH_2)_3$—NH—C(=NH)—NH—C(=NH)—NH_2

W 37 (Butylbiguanid)

Die Diguanidine mit 2 endständigen Guanid-Gruppen haben sich bei hoher Dosierung als leber- und nierentoxisch erwiesen. In kleinen Dosen, wie sie insbesondere mein Leh-

rer *Umber* verwendet hat (1/2 Tabl., 1 Tabl., 1 1/2 Tabl. und danach je nach Stoffwechsellage Pause) wurden sie besser vertragen und haben auch bei Langzeitbehandlung wenig nachweisbare Schäden verursacht. Mit dieser von *Umber* verwandten Dosierung konnte man bei einer damals noch sehr kohlenhydratarmen Einstellung zwischen 60 und 120 g KH eine Insulinmenge von ca. 20 E einsparen.

Die modernen Biguanide, bei denen die Guanidgruppen miteinander verknüpft sind, bewirken in therapeutischen Dosen keine Leber- und Nierenschädigung. (Das zunächst untersuchte DBI ist das am stärksten wirksame, hat aber die meisten Nebenwirkungen. In Deutschland ist seit einiger Zeit das **Butylbiguanid** Silubin® Grünenthal [W 37] im Handel. Die Dosierung bewegt sich im Mittel zwischen 200—300 mg täglich.

Während für die Wirksamkeit der SH ein insulinproduzierendes Pankreas Voraussetzung ist, ist dies für die Guanidine nicht erforderlich. Durch die Guanidine kommt es, wie viele Autoren gezeigt haben, zur Hemmung einer Reihe von Fermenten im KH-Stoffwechsel. Daraus resultiert eine Inhibition im oxydativen Stoffwechsel mit einer Verschiebung zur Azidose hin (Anhäufung von Milchsäure, Brenztraubensäure und Ketonkörpern). Die Guanidine bewirken demnach eine Hemmung des *Pasteur*-Effektes.

Alle diese Vorgänge sind dosisabhängig und treten in vivo erst bei hohen Dosen auf. Bei therapeutischen Dosen steigt die Milchsäure nicht oder kaum an und wird daher im Stoffwechsel weiter verwertet. Die eigentliche Wirkung der Biguanide, die vermutlich selektiv die Enzyme der TPN-abhängigen Fermente des Pentose-Phosphat-Zyklus beeinflussen, ist noch nicht ganz geklärt. In therapeutischen Dosen, die sehr nahe an der toxischen Grenze liegen, kann es u. U. wahrscheinlich über den oben angeführten Wirkungsmechanismus zu therapieresistenten akuten Azidosen bei niedrigen Blutzuckerwerten mit tödlichem Ausgang kommen *(Walker)*. In der Praxis ist deshalb mit diesen Substanzen, insbesondere bei der ambulanten Anwendung, noch größte Vorsicht geboten.

Ganz allgemein kommt es außerdem bei höherer Dosierung sehr schnell zu Unverträglichkeitserscheinungen von seiten des Magen-Darm-Kanals (Übelkeit, Schwindel, Erbrechen und Durchfälle). Sobald sich diese Symptome zeigen, ist die Dosierung schon zu hoch bemessen und zwingt zum Absetzen des Mittels. Bei besonders empfindlichen Pat. treten diese Symptome schon nach einigen Tagen bei 50 mg Butylbiguanid auf. Da über die Umwandlung im Stoffwechsel, über Ausscheidungsprodukte, Wirkungsdauer und Kumulation noch wenig bekannt ist, empfiehlt sich der heute allgemein angewandte Grundsatz: „Start low and go on slow!" Bei Butylbiguanid beginnt man daher mit 50 mg über mehrere Tage und steigert allmählich auf 200 bis maximal 300 mg, um einen möglichst gleichmäßigen und langsamen Einstrom von Biguanid in den Stoffwechsel zu erzielen.

Die **Hauptindikation von Biguaniden** liegt in der Zugabe bei Pat., die auf ungewöhnlich hohe Insulinmengen eingestellt werden müssen. Hierdurch kann bei einer starken Insulinresistenz eine bessere Stoffwechsellage unter Reduzierung der bisher erforderlichen Insulinmenge erzielt worden.

Eine weitere Indikation für die zusätzliche Biguanid-Behandlung stellt in manchen Fällen der jugendliche schwer einstellbare instabile Diabetes mit seiner Neigung zu Hyper- und Hypoglykämien dar. Ohne wesentliche Reduktion der für diese Patienten unbedingt erforderlichen Insulinmengen kann hier in manchen Fällen die Einstellung stabiler gestaltet werden. Dabei muß aber der Gesichtspunkt gewahrt bleiben, daß der jugendliche Organismus unter allen Umständen die für sein Wachstum und seinen Gesamtstoffwechsel notwendige Insulinmenge erhält. Insulinbedürftige Jugendliche und kindliche Diabetiker bei Beginn ihrer Zuckerkrankheit auf Biguanide einzustellen, kann wegen Insulinmangel zu erheblichen Störungen der Entwicklung führen. Es ist daher dringend vor dem Versuch zu warnen, bei jugendlichen Diabetikern unter zusätzlicher Biguanid-Gabe die Insulinmenge zu reduzieren, um durch Biguanid eine notwendige zweite Insulin-Injektion einzusparen.

Bei Biguanid-Anwendung ist immer eine gewisse Zurückhaltung und Vorsicht angebracht. Insbesondere ist strengste Überwachung des Pat. notwendig, da es zu schweren Azidosen bei Normoglykämie kommen kann, die therapeutisch nicht zu beeinflussen sind.

Der Vorschlag, den stabilen Diabetes sofort auf Biguanide einzustellen, kann daher nicht gutgeheißen werden. Es ist sicher zweckmäßiger, zuerst SH zu versuchen und falls diese in ausreichender Dosierung sich nicht als genügend wirksam erweisen, Insulin allein oder in Kombination mit SH anzuwenden. Gerade bei älteren Patienten hat sich die Einstellung z. B. D 860 (1 g morgens und 0,5 g abends) und die zusätzliche Gabe von 30 E eines lang wirkenden Depot-Insulins (siehe Abb. 6) jeden zweiten Tag gut bewährt.

Werden bei Patienten, die auf SH gut eingestellt waren, Verschlechterungen der Stoffwechsellage festgestellt, dann läßt sich meist nach Einregulierung der Diät und eventl. Erhöhung der Sulfonylharnstoff-Dosis bis 3 g/die die Einstellung wieder korrigieren. Reichen diese Maßnahmen nicht aus, dann stellen wir, wie oben gezeigt, entweder auf eine kombinierte Behandlung oder Insulin allein um. Bei erfahrenen Zuckerkranken, die bereits früher insuliniert waren, kann die zusätzliche Insulin-Behandlung ohne weiteres dem Patienten selbst überlassen oder der Gemeindeschwester anvertraut werden. Nach Einregulierung des Stoffwechsels kann das Insulin häufig wieder abgebaut werden. Andere Autoren, wie z. B. *Mehnert,* geben in geeigneten Fällen zusätzlich kleine bis mittlere Dosen (100—150 mg) Biguanide, die nach Besserung der Stoffwechsellage ebenfalls abgesetzt werden.

Diabetische Spätschäden

Von entscheidender Bedeutung für das Schicksal des Diabetikers ist die Verhütung komplizierender Erkrankungen. In gewissen Abständen ist daher eine Allgemeinuntersuchung notwendig, die bei jugendlichen Kranken auch eine Durchleuchtung der Lunge einschließen soll (Tbc!). — Regelmäßige Kontrollen des Augenhintergrundes sind dringend erforderlich.

Bei älteren Kranken ist neben der Herz-Kreislauf-Untersuchung und Kontrolle des Blutdrucks insbesondere auch auf Durchblutungsstörungen der Beine zu achten. Dabei ist wichtig, daß trotz tadellos erhaltener Fußpulse sich eine beginnende Gangrän an der Ferse oder an den Zehen entwickeln kann. Die diabetischen Veränderungen liegen oft peripher im präkapillaren oder kapillaren Stromgebiet. Früherscheinungen zeigen sich bereits in Störungen des Nagelwachstums und durch Veränderungen z. B. an den Zehen (glänzende, papierdünne und atrophische Haut). Bei schlechter Einstellung treten häufig auch periphere neuritische Erscheinungen auf.

Eine gefürchtete Komplikation ist die interkapilläre Glomerulosklerose nach *Kimmelstiel-Wilson.* Hochdruck, insbesondere mit Ansteigen des diastolischen Druckes, Augenhintergrundveränderungen, Eiweißausscheidung und evtl. Auftreten von Ödemen lassen an diese Komplikationen denken. — Hier ist eine besondere Diätetik mit Kochsalzeinschränkung und Eiweißbeschränkung zweckmäßig. Bei Verschlimmerung des Leidens wer-

den die benötigten Insulinmengen immer geringer. Zuletzt lösen bereits kleine Insulinmengen schwere hypoglykämische Zwischenfälle aus. Die Behandlung des Nierenleidens steht im Vordergrund.

Von Zeit zu Zeit ist beim Zuckerkranken auch eine Untersuchung der Leber angezeigt. Außer der besonderen Anfälligkeit für Hepatitis und Gallenweginfektionen werden häufig Fettleber, Präzirrhose und Zirrhose beobachtet. — Diese Komplikationen bedürfen einer Spezialbehandlung je nach der vorliegenden zusätzlichen Erkrankung.

Besondere Schwierigkeiten macht die Einstellung von Zuckerkranken, die zusätzlich an einer Hyperthyreose leiden.

Muß bei einem Diabetiker aus irgendwelchen Gründen eine Cortisontherapie stattfinden, so ist eine scharfe Einstellung auf Insulin vorzunehmen. (Eine ACTH-Behandlung ist abzulehnen, da dauernde Verschlechterung der Zuckerkrankheit beobachtet wurde. — Eine Insulin-Resistenz mit ACTH zu durchbrechen, ist zu riskant, während eine Cortison-Behandlung sich ausnahmsweise als wirkungsvoll erweisen kann.) — Mit der Beendigung der Cortison-Medikation kann auch die Insulinierung wieder aufgehoben und auf die frühere Behandlungsart zurückgestellt werden.

Fettsucht wirkt sich ungünstig auf die Zuckerkrankheit aus. Bei einer entsprechenden Gewichtsreduktion tritt häufig der Diabetes wieder in den Hintergrund, so daß eine rein diätetische Behandlung möglich wird.

Unter den heutigen Behandlungsmöglichkeiten unterscheidet sich die **Lebenserwartung des Zuckerkranken** nicht mehr von der einer gesunden Vergleichsperson. Bei guter Einstellung fühlt sich der Zuckerkranke so leistungsfähig wie ein Gesunder. Eine gute Führung des Diabetes ist der wesentlichste Faktor zur Vermeidung von Komplikationen.

Bei frühzeitiger Entdeckung des Diabetes oder Prädiabetes ist zu hoffen, daß durch geeignete Behandlung, evtl. durch Diät allein oder in Kombination mit SH das Auftreten einer manifesten Zuckerkrankheit verzögert oder verhindert wird, wodurch insbesondere frühzeitige Gefäßkomplikationen vermieden werden können.

Erkennung und Behandlung der Zuckerkrankheit stellen somit für den interessierten Arzt eine dankbare Aufgabe dar.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. G. Stötter, Städt. Krankenanstalten, Med. u. Nervenklinik, Augsburg.

DK 616.379 - 008.64 - 085

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. med. W. *Kindler*)

Parotismischtumoren und ihre Behandlung*)

von P. KRAHL

Zusammenfassung: Nach einleitender Literaturübersicht folgt eine Zusammenstellung der bei uns beobachteten Speicheldrüsenmischtumoren. Es handelte sich dabei um 23 Fälle feingeweblich gutartiger Geschwülste, 3 zeigten Verdacht auf Malignität und bei 3 trat im Verlaufe eine maligne Degeneration ein. 3 Kranke boten von Anfang an das Bild maligner Parotisgeschwülste. — Betroffen war in den meisten Fällen die Glandula parotis, viel seltener die Glandula submandibularis, der Gaumen oder der Nasen-Rachen-Raum. Bei den gutartigen Mischtumoren dominierte bei weitem das weibliche Geschlecht, das männliche in den Fällen maligner Degeneration und den primär malignen Geschwülsten. — Die Behandlung der gutartigen Parotismischtumoren (PMT) in oberflächlicher Lage erfolgt bei uns durch extrakapsuläre Enukleation. Unter 16 Kranken sahen wir nur 1 Rezidiv. Bei Rezidivgeschwülsten (3 Fälle) dagegen traten in 2 Fällen wieder Rezidive ein. Einen überwiegend ungünstigen Verlauf nahmen trotz kombinierter radiochirurgischer Behandlung die maligne degenerierten PMT und primär malignen Parotisgeschwülste. — Betrachtet man unter unseren Tumorfällen allein die Rezidivhäufigkeit und Krankheitsdauer, so zeigt sich, daß mit der Zunahme beider Faktoren die Aussicht einer malignen Degeneration wächst. Fazialisschädigungen sind nur ganz vereinzelt entstanden, am seltensten nach Erstoperation gutartiger PMT, in Einzelfällen bei Rezidivoperation, wiederholt naturgemäß bei malignen Parotisgeschwülsten. Nach unseren Erfahrungen stellt die extrakapsuläre Enukleation ein prognostisch günstiges Behandlungsverfahren bei oberflächlich gelegenen gutartigen PMT dar. Bei Rezidivtumoren ist ein großzügig operatives Vorgehen ratsam. Maligne Geschwülste erfordern eine ausgiebige Tumorresektion, wobei auf den Nervus facialis keine besondere Rücksicht genommen werden sollte. Zusätzliche Strahlenbehandlung halten wir in feingeweblich zweifelhaften Fällen für ratsam, in malignen dringend geboten, wenn der Erfolg auch unsicher ist.

Summary: Mixed Parotid Tumours and Their Treatment. Following an introductory review of the literature, the cases of mixed parotid tumour which we have observed are summarized. These are 23 cases of benign tumours, in 3 of which malignancy was suspected and in 3 of which malignancy occurred. 3 patients presented the picture of a malignant parotid tumour from the outset. In most cases the parotid gland, and less often the submandibular gland, the palate or the nasopharyngeal area were involved. The benign mixed tumours were far more frequent in females, while malignant degeneration and primary malignant tumours were more frequently found in men. We treated the superficial benign mixed parotid tumours by extracapsular enucleation. Only one recurrence occurred in 16 cases. However, in 3 cases of recurrent tumours, 2 had a second recurrence. Inspite

*) Herrn Prof. Dr. J. *Beck*, Erlangen, zum 70. Geburtstag.

of combined surgical and radiation treatment, the majority of the malignant degenerated mixed parotid tumours and primary malignant parotid tumours had an unfavourable course. If only the frequency of recurrence and the duration of the disease are considered in our tumour cases, it is seen that with the increase of both factors there is a greater expectation of malignancy.

Lesions of the facial nerve occurred only rarely, least often after the first operation on benign mixed parotid tumours, in individual cases after operation for a recurrence and repeatedly, of course, in malignant parotid tumours. In our experience, extracapsular enucleation of superficial benign mixed parotid tumours is a therapeutic measure with a favourable prognosis. In recurrence tumours an extensive operation is recommended. Malignant tumours need an extensive resection without special consideration for the facial nerve. We consider that additional radiation treatment is useful in doubtful cases and is necessary in malignant cases, even if there is no certainty of success.

Résumé: Les tumeurs mixtes de la parotide et leur traitement. Après avoir passé en revue, en guise d'introduction, la bibliographie, l'auteur dresse un tableau des tumeurs mixtes des glandes salivaires observées par lui. Il s'agissait de 23 cas de tumeurs bénignes de nature tissulaire ténue; 3 éveillaient le soupçon de malignité et, dans 3 autres cas, l'évolution fit apparaître une dégénérescence maligne. 3 malades présentèrent, dès le début, le tableau de tumeurs malignes de la parotide. — Dans la plupart des cas, était atteinte la glande parotide, beaucoup plus rarement la glande sous-maxillaire, le palais ou la cavité naso-pharyngienne. Dans le cas des tumeurs bénignes mixtes dominait, de loin, le sexe féminin; le sexe masculin, par contre, dans les cas de dégénérescence maligne et les tumeurs malignes primitives. — Le traitement des tumeurs mixtes bénignes de la parotide en superficie s'effectue, chez l'auteur, par énucléation extra-capsulaire. Parmi 16 malades, on ne vit qu'une rechute. Dans les tumeurs récidivantes (3 cas), par contre, il y eut 2 cas de récidive. Une évolution nettement défavorable se produisit, en dépit de l'association d'un traitement radio-chirurgical, dans les tumeurs mixtes de la parotide, malignes et dégénérescentes, et dans les tumeurs malignes primitives de la parotide. — Si l'on considère, parmi les cas de tumeurs traités par l'auteur, uniquement la fréquence des récidives et la durée de la maladie, il apparaît qu'avec l'accroissement des deux facteurs s'accroît la conception d'une dégénérescence maligne. Des lésions faciales ne se sont produites que dans des cas très isolés, le plus rarement après première opération de tumeurs mixtes bénignes de la parotide, dans des cas isolés, lors de l'opération d'une récidive, et, de façon répétée, naturellement, dans des tumeurs malignes de la parotide. Suivant l'expérience acquise par l'auteur, l'énucléation extra-capsulaire constitue un procédé thérapeutique pronostiquement favorable dans les tumeurs mixtes bénignes et superficielles de la parotide. Dans les tumeurs récidivantes, il est conseillé de pratiquer une chirurgie généreuse. Des tumeurs malignes réclament une résection abondante de la tumeur, au cours de laquelle on ne devrait tenir aucun compte particulier du nerf facial. L'auteur tient une radiothérapie pour conseillable dans les cas douteux intéressant les tissus ténus, pour urgente dans les cas malins, même si le succès n'est pas certain.

Die Parotismischtumoren (PMT) haben durch zahlreiche Arbeiten und Diskussionen über ihre Patho- und Histogenese, durch ihre auffällige Rezidivbereitschaft sowie ihre Neigung zur malignen Degeneration eine gewisse Sonderstellung erlangt und das Interesse zahlreicher Autoren auf sich gezogen. Im Vordergrund der klinischen Erörterungen steht vor allem das Problem der geeignetsten und prognostisch günstigsten Behandlung. — Während man früher stets die Enukleation dieser Tumoren mit Exzision ihrer Kapsel ausführte, propagieren zahlreiche Operateure seit über 20 Jahren die „konservative" Parotidektomie mit Erhaltung des Nervus facialis. Die Rezidivhäufigkeit soll sich hierdurch ganz wesentlich vermindert haben.

Demgegenüber wird an unserer Klinik, wie auch andernorts auf Grund guter Erfahrungen in geeigneten Fällen an der Methode der Enukleation festgehalten. Um die Ergebnisse unseres Vorgehens genauer beurteilen zu können, haben wir das einschlägige Krankengut der letzten Zeit gesichtet, die Kranken nach Möglichkeit nachuntersucht und die gewonnenen Unterlagen nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. — Wir können in diesem Zusammenhang über 29 Speicheldrüsenmischgeschwülste (SMT) berichten, von denen 3 im Laufe von Jahren maligne degenerierten. Außerdem haben wir 3 Beobachtungen primär maligner Speicheldrüsentumoren in den Kreis der Untersuchungen miteinbezogen, um Grundlagen und Vergleichsmöglichkeiten unseres Krankengutes zu erweitern. Auf Tab. 1 wird eine Übersicht unserer Krankheitsfälle gegeben.

An den Anfang unserer Untersuchungen soll eine kurze Erörterung des neueren einschlägigen Schrifttums gestellt werden; anschließend folgt die Darstellung der eigenen Beobachtungen.

Auf die historische Entwicklung der Auffassungen über die **Histo- und Pathogenese** der Speicheldrüsenmischgeschwülste soll hier nicht näher eingegangen werden. Bekanntlich wird heute vielfach die Meinung vertreten, daß diese Tumoren rein epithelialen Ursprungs sind, also auch die bindegewebigen, schleimigen und knorpeligen Anteile aus Drüsenepithel hervorgehen (*Delarue, Redon, Rauch u. a.*). Daher wäre man folgerichtig gehalten, die gewohnheitsmäßig verwendete Bezeichnung „Mischtumor" aufzugeben. Neuerdings wird vorgeschlagen, diese Tumoren als „pleomorphes Adenom" (*Willis, Rauch u. a.*) oder im französischen Sprachgebiet als „Epithelioma remanier" (*Redon*) zu bezeichnen. *v. Albertini* hält aber demgegenüber unverändert an der Auffassung fest, daß es sich um „gemischt-epithelial-mesodermale Geschwülste" handelt. Über die Häufigkeit der malignen Entartung dieser Tumoren besteht ebenfalls eine gewisse Uneinigkeit. Während *Redon* sie nur sehr selten bei alten und sehr alten Mischgeschwülsten gesehen hat, werden von *Naumann u. a.* Sätze von über 25% angegeben. Primär maligne Mischtumoren sollen in 10—25% auftreten (*Naumann, Rauch u. a.*). — Eine besonders große Neigung zur malignen Entartung zeigen bekanntlich die Zylindrome, eine sehr seltene Speicheldrüsengeschwulst (4%), die hier nur am Rande erwähnt werden soll.

Die Speicheldrüsenmischtumoren können in jedem Lebensalter auftreten, meist jedoch bei Menschen zwischen 20 und 40 Jahren (*Küttner, Findeisen, Mathis, Wood u. a.*). Betroffen ist gewöhnlich die Parotis (62—90%), viel seltener die Unterkieferspeicheldrüse (10—20%), die Unterzungendrüse (1%), die Speicheldrüsen am Gaumen (4—17%) und in anderen Bereichen (3,5%) (*Chen u. Loucks, Desaive u. Mitarb., Heinecke, Mathis, Rauch u. a.*). Das Urteil über die Geschlechtsverteilung fällt bei den einzelnen Autoren recht unterschiedlich aus. Während *Küttner* u. *Billroth* eine größere Anfälligkeit der Männer beobachtet haben, wird ein geringes Überwiegen der Frauen von *Desaive u. Mitarb., Mathis, Schreiner u. a.* angegeben. Viele Autoren liegen mit ihren Feststellungen in der Mitte.

Bei der klinischen Untersuchung werden diese Geschwülste meist als prall-elastische, rundliche, gelegentlich auch knollige Gebilde mit mehr oder weniger Verschieblichkeit nachgewiesen. Sie sitzen vielfach im äußeren Teil der Parotis, reichen nicht selten aber auch in die tieferen Drüsenpartien hinein.

Bei der **Behandlung** der Speicheldrüsenmischtumoren, sofern sie der Parotis angehören, treten *Blocher, Frenyo, Ganzer, Hunter, Kleinschmidt, König, Moser, Nickol, Ungerecht u. a.* bei oberflächlicher Lage für die extrakapsuläre Enukleation ein. — Auf der neuerdings bestrittenen Auffassung der anatomischen

Tabelle 1
Kurze Zusammenstellung unserer klinischen Beobachtungen. Auskunft über Einzelheiten der Krankheitsverläufe kann beim Verf. eingeholt werden

Diagnose	Sitz	Zahl	rezidivfrei	Rezidive, Verlauf
A. Gutartige „Mischgeschwülste" (Fall 1 bis 23)	Parotis	17	14	2mal nach Rezid.-Op., Erst-Op. außerhalb
	Gld. submand.	3	3	1mal nach Erst-Op.
	Gaumen	2	2	
	Nasenrachen	1	1	
B. „Mischgeschwülste" m. Verdacht auf Malignität (Fall 24 bis 26)	Parotis	3	3	
C. „Mischgeschwülste" m. maligner Degeneration (Fall 27 bis 29)	Parotis	3		1 Exitus nach Tu.-Infiltr. d. Schädelbasis, Fernmetastasen und Kachexie 1 Exitus nach Tu.-Infiltr. d. Schädelbasis und Kachexie (Parese N. VIII) 1 Verlauf unbekannt
D. Primär bösartige Speicheldrüsengeschwülste (Fall 30 bis 32)	Parotis	3		1 Exitus nach Einwachsen in Schädelbasis, Karotisblutung, Ligatur und Hemiplegie 1 Einwachsen in Schädelbasis und Mittelohr (Parese N. V und VI) 1 Verlauf unbekannt

Zweilappigkeit der Parotis (siehe bei *Rauch)* entwickelten zuerst *Sistrunk* u. *Adson* vor fast 40 Jahren die Methode der totalen und subtotalen Parotidektomie mit Erhaltung des Nervus facialis, die in jüngere Zeit vor allem von *Becker, Hamberger, Klopp, Lange-Hellmann, Redon, Weder u. a.* weiter ausgebaut und empfohlen wurde. Der Vorzug dieser Operationsmethode soll vor allem auf einer viel geringeren Rezidivhäufigkeit beruhen. In der Tat liegt die Rezidivquote nach Enukleations-Operation ziemlich hoch, im Durchschnitt der Literaturangaben nämlich bei 30% (siehe *Naumann, Rauch u. a.*). Ursache dieses prognostisch ungünstigen Verlaufes soll nach *Delarue u. a.* die plurifokale Genese von Parotismischtumoren sein. *Delarue, Montant* u. *Redon* konnten solche mehrfach vorhandenen Herde in etwa 40% der untersuchten Fälle nachweisen. Nach *Rauch* sind aber eindeutig multilokuläre Primärherde in der Literatur nur äußerst selten (in 23 Fällen) nachgewiesen worden. *Ungerecht* hat derartige Befunde bisher nicht beobachten können. — Von zahlreichen Autoren wird in Zusammenhang mit der Rezidivhäufigkeit auch darauf hingewiesen, daß die Kapsel der Mischgeschwülste vielfach Dehiszenzen aufweise, so daß sich Teile der Geschwulst extrakapsulär ausbreiten könnten (s. *Nauman*). Vielfach dürfte die Rezidivhäufigkeit aber auch die Folge zu zaghaften operativen Vorgehens aus Furcht vor einer Fazialisverletzung sein, wobei der Eingriff der Enukleation nicht exakt genug ausgeführt und die Methode dadurch in Mißkredit gebracht wird. — Nach allem empfehlen also heute zahlreiche Autoren bei gutartigen Parotismischtumoren die totale oder subtotale Parotidektomie, womit sich Rezidive am ehesten vermeiden lassen sollen. — Andere, zu denen auch wir gehören, halten wiederum in geeigneten Fällen an der Methode der extrakapsulären Enukleation fest, da nach sorgfältiger Ausführung dieses Eingriffes nur selten Rezidive beobachtet werden. — Die vergleichende Anwendung beider Operationsmethoden wurde an der Münchner HNO-Klinik *(Schreiner)* für einige Zeit durchgeführt. Die besseren Erfolge hatte man mit der Lobektomie. Bei ähnlichen Untersuchungen ergaben sich nach *Stein* u. *Geschickter* bei Enukleation 50% Rezidive, 15% bei Teilresektion der Parotis.

Unsere eigenen Beobachtungen umfassen, wie erwähnt, 29 Fälle von Speicheldrüsenmischtumoren und 3 primär-maligne Speicheldrüsengeschwülste. Sie sind auf Tab. 1 kurz dargestellt*).

In der **Altersverteilung** zeigt sich, daß das 3. bis 7. Dezennium ziemlich gleichmäßig betroffen ist, eine breitere Streuung, als sie nach den Angaben im Schrifttum zu erwarten wäre (3. und 4. Dezennium). Bei **Aufteilung** nach dem **Geschlecht** ergibt sich, daß weit überwiegend Frauen (etwa 3:1) befallen sind, ein bemerkenswerter Unterschied zu den Beobachtungen anderer Autoren (geringes Dominieren des weiblichen Geschlechtes), den wir nicht näher erklären können. Bei den Mischtumoren mit Verdacht auf Malignität oder mit maligner Degeneration, ebenso auch bei bösartigen Speicheldrüsengeschwülsten überwiegt dagegen ganz erheblich das männliche Geschlecht.

Sitz der Mischtumoren ist in 23 Fällen die Parotis (79,3%), 9mal links, 13mal rechts, 1mal beiderseits, in 3 Fällen die Glandula submandibularis (alle links, 10,3%), in 2 Fällen der Gaumen (6,9%) und einmal der Nasenrachenraum (3,4%). Dabei zeigen sich bei Vergleich mit den oben angeführten Feststellungen im Schrifttum keine auffallenden Abweichungen. Die primär-malignen Tumoren sind in unserem Krankengut stets in der Parotis lokalisiert, 2mal rechts, einmal links; auch maligne Degenerationen der Mischtumoren zeigten sich nur in diesem Bereich.

Die **Entwicklungsdauer** der Geschwülste schwankt in beträchtlichen Grenzen. In manchen Fällen werden nur einige Monate angegeben, in anderen Jahrzehnte. Dabei scheint kein Zusammenhang mit feingeweblichen Besonderheiten zu bestehen. Allerdings findet sich bei den Fällen mit maligner Degeneration ein auffällig langdauernder Verlauf von 17, 25 und 35 Jahren. — Andererseits zeigen die primär-malignen Tumoren eine sehr rasche Entwicklungszeit (1/2—1 Jahr).

Die **feingeweblichen Untersuchungen** (Pathol. Institut der Univ. Heidelberg, Direktor: Prof. Dr. *E. Randerath)* ergaben in 23 Fällen typische gutartige Mischgeschwülste. Drei Fälle zeigten Verdachtsmomente für malignes Wachstum, davon wurde ein Fall als Zylindrom diagnostiziert, in den anderen fanden sich Zell- und Kernatypien, hyperchromatische Riesenkerne und zahlreiche Mitosen. Bei den maligne entarteten Geschwülsten lagen einmal eine Lymphknotenmetastase und einmal multiple Fernmetastasen vor. In der Gruppe der primär-malignen Tumoren ergab sich zweimal die Diagnose Parotis- bzw. Speicheldrüsenkarzinom, einmal Mischtumor mit malignen Anzeichen.

*) Ein Teil unserer Beobachtungen wurde von *R. Weissinger* im Rahmen einer Dissertation bearbeitet.

Probeexzisionen führen wir nur in Einzelfällen durch, wenn sich an der Diagnose erhebliche Zweifel ergeben oder Verdacht auf malignes Wachstum vorliegt. Bekanntlich bestehen gegen ihre Durchführung vielfach Bedenken, weil damit die Streuung von Geschwulstgewebe verbunden sein kann, wodurch möglicherweise die Entwicklung späterer Rezidivtumoren eingeleitet wird. Gelegentlich wird auch behauptet, daß mit einem solchen Trauma einer malignen Degeneration Vorschub geleistet werden kann. Im übrigen ist auch eine unbeabsichtigte Verletzung des Nervus facialis bei blindem Vorgehen in der Tiefe möglich. Am besten wird nach Schnelluntersuchung des entnommenen Gewebes der operative Eingriff sofort angeschlossen.

Der operative Eingriff wird bei uns meist in örtlicher Betäubung durchgeführt, nur vereinzelt in Narkose. Die Form und Lage des Hautschnittes richtet sich nach Sitz, Größe und Art der Geschwulst, soweit letztere bereits bekannt. Gewöhnlich verläuft der Schnitt vom Ohrläppchenansatz entlang dem vorderen Rand des Kopfnickermuskels bis in die Höhe des Kieferwinkels. Wenn nötig, wird er oben, entlang der vorderen Begrenzung der Ohrmuschel, oder unten bogenförmig nach vorn verlängert. Bei bösartigen Tumoren wird der Schnitt nach unten erweitert, um die Lymphknotenlager des Halses zu erreichen. Bei oberflächlicher Lage der Geschwulst wird nunmehr die extrakapsuläre Enukleation vorgenommen, wobei besonders auf seitliche Ausläufer des Tumors geachtet wird. Gelegentlich erfolgt auch zunächst die intrakapsuläre Tumorentfernung und dann die Exzision seiner Kapsel. Handelt es sich dagegen um eine größere Geschwulst, die in den tiefen Parotislappen hineinreicht, dann ist die Freilegung des Nervus facialis geboten, um seine Verletzung beim Fortgang der Operation nach Möglichkeit zu vermeiden. Dieses erweiterte Vorgehen war aber nur in einzelnen Fällen unseres Krankengutes erforderlich, in der großen Mehrzahl kamen wir mit der Enukleation zum Ziele. Handelt es sich dagegen aber um maligne Geschwülste, ist eine Rücksichtnahme auf den Nervus facialis bedenklich, die Exzision der Geschwulst oft mit Teilresektion des Unterkiefers weit im Gesunden ist notwendig. Die zusätzliche oder gar alleinige Anwendung der **Strahlentherapie** halten wir bei gutartigen Mischtumoren nicht für sinnvoll, da eine besondere Strahlensensibilität nicht vorliegt. Dieser Standpunkt wird von einer Reihe von Autoren in gleicher Weise vertreten *(W. Becker, Eigler, Moser u. a.)*. In Grenzfällen, deren Gutartigkeit zweifelhaft erscheint, kann allerdings eine Nachbestrahlung angezeigt sein. Bei bösartigen Geschwülsten wird dagegen selbstverständlich, wie auch sonst, die kombinierte radiochirurgische Behandlung durchgeführt.

Wie eingangs hervorgehoben, wird vielfach behauptet, daß nach alleiniger Enukleation von Mischtumoren **Rezidive** in größerer Zahl auftreten. — Unter den 15 Fällen, die wegen eines PMT bei uns erstmals operiert wurden, ist nur bei 1 Kranken die Entwicklung eines Rezidives bekannt geworden (etwa 6,5%). Dabei ist allerdings einzuräumen, daß trotz wiederholter Aufforderung nur 8 Patienten zur Nachuntersuchung erschienen sind. Dennoch möchten wir vermuten, daß die übrigen im Falle der Entwicklung von Rezidiven wieder zu uns gekommen wären, daß bei ihnen also wahrscheinlich keine Rezidive aufgetreten sind. — Die MT in den übrigen Speicheldrüsen, am Gaumen und im Nasenrachenraum können hierbei nicht mit eingerechnet werden, da infolge unterschiedlicher anatomischer Gegebenheiten andere Maßstäbe angelegt werden müssen. Rezidive haben wir in diesen Fällen nicht beobachtet. Bei denjenigen Kranken, die wegen eines PMT bereits ein- oder mehrmals außerhalb voroperiert worden waren, ergibt sich ein viel ungünstigeres Bild. Von den drei Fällen (Fall 12, 14 und 16) bekamen 2 nach 2 bzw. 3 Jahren wiederum ein Rezidiv, eine Patientin ist wahrscheinlich bisher frei geblieben. Bei diesen Kranken sollte man daher das operative Vorgehen möglichst großzügig gestalten und die partielle oder totale Parotidektomie vorziehen.

Einige Beobachtungen (Gruppe B, Fall 18, 19, 20) zeigten bei der feingeweblichen Untersuchung (Patholog. Institut der Univ. Heidelberg, Direktor: Prof. Dr. *Randerath)* Verdacht auf Malignität (Fall 18: Zylindrom). Während Fall 18 und 19 bei uns erstmals operiert wurden, handelte es sich im Falle 20 um eine Rezidivoperation. Das Operationsgebiet des Zylindroms wurde zusätzlich radiologisch behandelt. Rezidive dieser Beobachtungen sind uns nicht bekannt geworden, obgleich man sie nach dem feingeweblichen Befund am ehesten erwartet hätte. Gerade das Zylindrom wird im Schrifttum als teilweise bösartig angesehen *(Günnel, Naumann, Schreier u. a.)*. Nach *Rauch* erfolgt bei diesen Geschwülsten in 80% der Fälle eine maligne Degeneration.

Über **PMT mit maligner Entartung** können wir in 3 Fällen berichten (Gruppe C). Im Fall 27 trat bereits mit dem 2. Rezidiv im Alter von 39 Jahren nach 19j. Krankheitsdauer die Degeneration ein; sie bildete die Ursache der weiteren Rezidive und führte nach einem letzten Behandlungsversuch (Operation und Bestrahlung) den Tod infolge Tumoreinbruchs in die Schädelbasis sowie Fernmetastasierung herbei. Im Falle 28 kam die maligne Degeneration 15 Jahre nach der ersten und 1 Jahr nach der zweiten Operation eines gutartigen MT zustande. Es entwickelte sich eine Lähmung des VIII. Hirnnerven infolge Einbruchs in die Schädelbasis. Trotz nochmaliger Operation und Strahlentherapie folgte dann der tödliche Ausgang schon 1 Jahr später wegen Tumorkachexie. Ein Trauma soll angeblich im Falle 29 (Fall 29 und 32 wurden von *Drumm* bereits in anderem Zusammenhang publiziert) die Ursache des nach 24j. allmählicher Geschwulstentwicklung nunmehr beschleunigten Tumorwachstums gewesen sein. Zum Zeitpunkt von Operation und Strahlentherapie lag bereits eine Halslymphknotenmetastase vor. Der weitere Verlauf ist uns nicht bekannt geworden. — Feingeweblich wurde in allen Fällen die Diagnose „maligner Mischtumor" gestellt (Pathol. Institut der Universität Heidelberg, Direktor: Prof. Dr. *Randerath)*. Aus den Verlaufsbeobachtungen läßt sich der Schluß ziehen, daß die Aussicht einer malignen Degeneration bei längerbestehenden Tumoren größer ist.

Bemerkenswert erscheint im übrigen Fall 15, ein PMT links bei einer 56j. Frau. Bei ihr entwickelte sich ein Jahr nach der Tumoroperation ein Karzinom am Alveolarkamm des linken Unterkiefers. Nach den vorliegenden Befunden dürfte es sich aber um eine Zweiterkrankung, nicht um ein Rezidiv des PMT gehandelt haben.

Gruppe D umfaßt drei Kranke mit **primär-malignen Speicheldrüsentumoren.** Bei ihnen war die Anamnese meist kurz (nur ½—1 Jahr). Im Falle 30 betrug auffallenderweise der Zeitraum zwischen der Erstbehandlung einer Lymphknotenmetastase (hier diagnostische Probeexzision) mittels Röntgenbestrahlung und Diagnose der Primärgeschwulst in der Parotis 9 Jahre. Ein Jahr nach Behandlung des Parotiskarzinoms kam es zum Einwachsen des Tumors in Mittelohr und Schädelbasis mit Paresen des V. und VI. Hirnnerven. Zur Zeit wird nochmals eine Strahlenbehandlung durchgeführt. — Bei den anderen Kranken folgten Erst- und Rezi-

divoperationen sowie strahlentherapeutische Maßnahmen in wenigen Monaten aufeinander. Der ungünstige Verlauf des Leidens ist in diesen Fällen meist nur vorübergehend aufzuhalten. Im Falle 31 trat der Tod nach Karotisligatur wegen Blutung unter dem Bilde einer Hemiplegie ein. Der weitere Verlauf von Fall 32 ist unbekannt, wir vermuten aber letalen Ausgang.

Betrachtet man bei den Beobachtungen unserer Gruppen A, B und C die **Rezidivhäufigkeit** für sich, so ergibt sich folgendes Bild: In 16 Fällen traten, wie erwähnt, keine Rezidive auf. Ein einziges Rezidiv entwickelte sich in 3 Fällen (12, 14, 26), in einem 4. Fall (29) zeigte dieses Rezidiv bereits Zeichen maligner Degeneration. 2 Rezidive fanden sich in 2 Fällen (27, 28), zuletzt jeweils in Form einer maligne degenerierten Geschwulst. Bei einem dieser Kranken folgten dann noch 2 weitere Rezidive des malignen Tumors (Fall 27). Fall 16 allerdings rezidivierte bemerkenswerterweise 5mal, wurde 6mal operiert und wiederholt radiologisch behandelt. Zuletzt bestand eine Exulzeration im Tumorbereich (Strahlennekrose); eine maligne Entartung konnte bis dahin nicht nachgewiesen werden.

Es erscheint bemerkenswert, daß von den insgesamt beobachteten 7 Kranken mit Rezidiven in 4 Fällen eine maligne Degeneration eintrat. — Bei den Kranken mit wiederholter Rezidivbildung macht die maligne Entartung einen noch höheren Anteil aus. Die Wahrscheinlichkeit der Entartung wächst also offensichtlich mit der Häufigkeit der Rezidive; ein Grund, der zu besonders sorgsamer Behandlung gerade von Rezidivtumoren mahnt.

Bei der Erörterung der Behandlung von PMT verdient auch das **Verhalten des Gesichtsnerven** besondere Beachtung. Bei den von uns operierten gutartigen PMT sowie denjenigen mit Verdacht auf Malignität bei der feingeweblichen Untersuchung (20 Fälle) kam es einmal infolge Erstoperation (Fall 11) und zweimal im Laufe von Rezidivoperationen (Fall 14 und 16) zu einer irreversiblen Fazialisschädigung. Dabei lag in Fall 11 aber eine sehr ausgedehnte Geschwulstbildung vor, die von außen und von der Mundhöhle her operiert werden mußte. Bei zwei Kranken trat eine Mundastparese ein (Fall 10, 25) und bei zwei anderen lediglich eine passagere Fazialisparese. Einmal beobachteten wir (Fall 15) bei faustgroßer, gutartiger Geschwulst, bereits präoperativ, offenbar durch Druck oder Dehnung entstanden, eine Fazialislähmung, bei einem anderen Kranken seit Erstoperation auswärts eine Mundastschwäche. — Bei operativer Behandlung von malignen Speicheldrüsentumoren lassen sich entsprechend der Verpflichtung zum radikalen Vorgehen auch in unserem Krankengut Fazialisläsionen meist nicht vermeiden. — Im Falle 20 bildete übrigens die spontan eingetretene Fazialislähmung neben leichter Anschwellung vor dem Gehörgang das erste Zeichen der Primärgeschwulst, während eine karzinomatöse Lymphknotenmetastase bereits 9 Jahre früher radiologisch behandelt wurde.

Bei Vergleich unseres Krankengutes mit den Beobachtungen aus dem Schrifttum ergibt sich kein ungünstiges Bild. *Nickol* hat allerdings bei 50 Operationen von Parotisgeschwülsten an der HNO-Klinik der Freien Universität Berlin nur zweimal eine Fazialislähmung gesehen, diese betrafen maligne degenerierte Tumoren. — *Ungerecht* beobachtete nach Enukleationen niemals eine irreversible Fazialislähmung. *Hamberger* u. *Lange-Hellmann* berichteten unter 34 totalen Parotidektomien über 31 primäre Paresen unterschiedlicher Ausdehnung. Von diesen sollen sich 26 wieder vollständig zurückgebildet haben. Nach 10 Teiloperationen hätten sich 8 Lähmungen eingestellt, wovon sich 6 völlig erholt haben sollen.

Fassen wir unsere Beobachtungen von Speicheldrüsenmischtumoren und malignen Speicheldrüsengeschwülsten zusammen, so ergibt sich folgender Überblick. Bei der Gesamtzahl von 32 Geschwülsten handelte es sich in etwa 70% um gutartige Mischtumoren, von diesen zeigten 10% feingeweblich Verdachtsmomente auf Malignität, ohne daß der weitere Ablauf diesen Verdacht bestätigt hätte. In 10% der Kranken trat nach jahrelangem Verlauf und wiederholter Entwicklung von Rezidivgeschwülsten die maligne Entartung ein. — 10% der Fälle waren primär bösartige Speicheldrüsentumoren.

Unterziehen wir unsere Behandlungsergebnisse abschließend einer kurzen Analyse, so können wir mit den Erfolgen der Enukleationsoperation bei noch nicht rezidivierten gutartigen Mischtumoren zufrieden sein. Nur einmal kam es nach unserer Kenntnis später zum Rezidiv. Bei Rezidivtumoren dagegen sind unsere Ergebnisse weniger günstig (allerdings nur 3 Fälle), hier ist großzügigeres operatives Vorgehen, Enukleation des Tumors mit Wegnahme des angrenzenden gesunden Drüsengewebes oder „konservative" Parotidektomie ratsam. Wegen der Möglichkeit bereits eingetretener maligner Degeneration empfiehlt sich in diesen Fällen die Durchführung einer feingeweblichen Schnelluntersuchung, um das weitere Vorgehen entsprechend einrichten zu können. Mit der Dauer der Anamnese und mit der Häufigkeit der Rezidive wächst auch nach unseren Feststellungen die Wahrscheinlichkeit der malignen Entartung.

Maligne Geschwülste erfordern selbstverständlich eine ausgiebige Tumorresektion (Parotidektomie), wobei auf den Nervus facialis keine besondere Rücksicht genommen werden kann. Radiologische Nachbehandlung ist bei gutartigen Mischtumoren entbehrlich, in feingeweblich zweifelhaften Fällen aber anzuraten; bei malignen Geschwülsten ist das kombinierte radiochirurgische Vorgehen, wie auch sonst, dringend geboten.

Schrifttum: Adson, A. W. a. Ott, W. O.: Arch. Surg., 6 (1923), S. 739. — v. Albertini: Histologische Geschwulstdiagnostik. Thieme, Stuttgart (1955). — Becker, W.: Z. Laryng., 37 (1957), S. 205. — Becker, W.: Ärztl. Praxis, 11 (1959). — Billroth, Th.: Virchows Arch. path. Anat. 17 (1859), S. 357. — Blocker, T.: Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir., 2 (1956), S. 212. — Bruntsch, D.: Zur Pathologie der Parotismischgeschwülste unter besonderer Berücksichtigung ihrer malignen Entartung. Dissertation, Berlin (1953). — Chen, H. G. u. Loucks, H. H.: Surgery (1933), S. 213. — Delarue, J.: Ann. Anat. path., 1 (1956), S. 34. — Desaive, P., de Scoville, A. et Gibson, G.: Belge Radiol., 42 (1959), S. 331; Ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk., 67 (1960), S. 36. — Drumm, R.: Dtsch. med. J., 9 (1958), S. 58. — Eigler, G.: Med. Klin. (1952), S. 1221. — Findeisen, L.: Dtsch. Z. Chir., 248 (1937), S. 590. — Foster, R. P., Tucker, A. L. a. Chamberlin, J. A.: Amer. Surg., 24 (1958), S. 927; Ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk., 65 (1959/60), S. 171. — Frenyo, L.: Dtsch. Z. Chir., 235 (1932), S. 130. — Ganzer, H.: Hals-, Nas.- u. Ohrenwegw., 3 (1952), S. 317. — Günnel, F.: Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. u. Z. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk., 170 (1956), S. 1. — Hamberger, C. A. a. Lange-Hellmann, G. E.: Acta oto-laryng. Suppl., 109 (1953), S. 49. — Heinecke: Ergebn. Chir., 6 (1913), S. 239. — Hunter, R.: Zit. Zbl. Path., 50 (1954), S. 261. — Klopp, C. T. a. Winship, Th.: Arch. Surg., 61 (1950), S. 477. — König, E.: Die Chirurgie der Speicheldrüsen. W. de Gruyter u. Co. Berlin (1951). — Küttner, H.: Handbuch d. prakt. Chirurgie. Enke, Stuttgart (1913). — Küttner, H.: Beitr. Klin. Chir., 16 (1896), S. 181. — Mathis, H.: Die Erkrankungen der Speicheldrüsen. C. Hanser, München (1954). — Martin, H.: Surgery, 31 (1952), S. 670. — Montant, R.: Schweiz. med. Wschr. (1947), S. 1223. — Moser, F.: Z. Laryng., 33 (1954), S. 195. — Naumann, H.: Münch. med. Wschr. (1959), S. 1001. — Nickol, H. G.: H. N. O. (Berl.), 7 (1958/59), S. 157. — Norrenbrock, R.: Zit. Schürmann. — Pflüger, A.: Zit. Schürmann. — Rauch, S.: Anatomie, Physiologie und Klin. Pathologie der Speicheldrüsen des Menschen. Thieme, Stuttgart (1958). — Rauch, S.: Practica oto-rhinol. (Basel), 21 (1959), S. 159. — Redon, H.: Chirurgie des glandes salivaires. Masson et Cie, Paris (1955). — Schreiner, L.: H. N. O. (Berl.), 8 (1959), S. 43. — Schürmann, A.: Histogenese ekto-mesodermaler Mischgeschwülste der Mundhöhle. Thieme, Leipzig (1931). — Sistrunk, W.: Minnesota Med., 4 (1921), S. 155. — Steegmüller, W.: Die Speicheldrüsenmischgeschwülste des weichen und harten Gaumens. Dissertation, Berlin (1952). — Ungerecht, K.: Z. Laryng., 36 (1957), S. 171. — Weder, A.: Praxis, 45 (1956), S. 1173. — Wessinger, R.: Die Klinik der Parotismischgeschwülste. Dissertation, Heidelberg (1959). — Willis, R.: Pathology of tumors. Butterworth, London (1941). — Wood, R.: Amer. Surg., 39 (1904), S. 57.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. P. Krahl, Heidelberg, Univ.-Hals-Nasen-Ohrenklinik.

DK 616.316.5 - 006.1 - 089

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg a. d. Lahn (Direktor: Prof. Dr. med. *H. E. Bock*)

Wege moderner Anämieforschung

von H. E. BOCK

(Schluß)

Eine ganz andersartige Hämoglobinbildungsstörung (Blokkierung der Bildung normalen Erwachsenenhämoglobins, daher Persistieren von abnorm viel fetalem Hämoglobin) zeigt die an den Ufern des Mittelmeers heimische, daher Thalassämie genannte Blutarmut. Sie fällt uns leichter durch die Schießscheibenform der Erythrozyten (= „hereditäre Leptozytosis) auf als durch ihre anlagemäßige Hemmung der Bildung des Hämoglobins A 1. Der normale Mensch besitzt im wesentlichen Hämoglobin A 1, höchstens 2% A 2 und Spuren von fetalem Hämoglobin. Bei der schwersten Form der Thalassaemia major sind bis zu 50 % Hämoglobin F neben Hämoglobin A 1 und 2 angetroffen worden. Solche Zellen sind zwar osmotisch resistenter, aber kurzlebiger und zerfallen z. T. bereits im Knochenmark, was man „ineffektive Erythropoese" nennt. Sie enthalten mehr Protoporphyrin und in der Erythrozytenmembran anscheinend mehr Eisen. Heterozygote Anlageträger, die nur die Thalassaemia minor bekommen, zeigen u. U. nur eine leichte Vermehrung des A 2 auf das Doppelte. Bei dem weltweiten Austausch von Arbeitskräften und Truppen werden wir in Zukunft in unseren Breiten noch häufiger mit dem Vorkommen abnormer Hämoglobine rechnen müssen. *Betke* in Freiburg hat bereits 4 Fälle von Thalassaemia major (und — wie andere Autoren — auch mehrere Thalassaemia-minor-Fälle) aus den Bereichen des südlichen Mitteleuropas gesehen.

Die Beantwortung eines Antigenreizes mit Antikörperbildung ist die Grundlage der sog. **immunhämolytischen und immunallergischen Anämien.** Am bekanntesten ist die Abweichung im Rh-Blutgruppensystem, wenn der Vater Rh-positiv, die Mutter — wie 15% der Menschen — Rh-negativ ist. Wir kennen solche Divergenzen vorwiegend im Rh-System, bei Negern z. B. in Amerika sollen sie mehr im A-B-0-System als im Rh-System vorkommen — mit den gleichen Konsequenzen. Es ist aber nicht so, daß jede Inkompatibilität mit Krankheitserscheinungen verbunden zu sein braucht. Auch die therapeutischen Möglichkeiten sind von Jahr zu Jahr größer geworden. Bisher kennt man 11 verschiedene genetische Systeme der Blutgruppen.

Interessant sind die Beziehungen, die zwischen Blutgruppen des A-B-0-Systems und Krankheiten erkannt worden sind. Träger der Blutgruppe 0 haben um 35% häufiger Duodenal-, und 15% häufiger Magenulkus als A-, B- oder AB-Gruppen-Träger. Nichtsekretoren sind häufiger befallen als Sekretoren. Für die Blutgruppe A_1 läßt sich im Durchschnitt ein um 20% häufigerer Befall mit Magenkarzinom, ein um 12% stärkerer Befall mit weiblichem Genitalkarzinom feststellen. Beim Kollum-Karzinom ist die Erwartung sogar um 27% größer als bei anderen Blutgruppenträgern. Wahrscheinlich sind auch perniziöse Anämie und Diabetes mellitus häufiger mit der Blutgruppe A verknüpft. Bei Kolon-, Mamma-, Rektum- und Lungenkrebs sind alle Blutgruppen etwa gleichmäßig vertreten. Der Rhesusfaktor ist auf diese Leiden ohne jeden Einfluß (49).

Immunisatorische Vorgänge können sich nicht nur bei Menschen ausbilden, denen abnorm viel Fremdblut transfundiert wurde, sondern auch bei Menschen, deren Gefäßwand oder erkranktes RES-System sogar die körpereigenen roten Blutkörperchen als körperfremd empfindet (Autoantikörperbildung). Durch Beladung der Oberfläche von Blutkörperchen mit Viren, Eiweißpartikeln oder durch Vergiftungsstoffe kann es ebenfalls zur Antikörperbildung gegen Blutzellen kommen. *Dausset* und *Colombani* teilen die **autoimmunhämolytischen Anämien** in folgende Formen ein: 1. Idiopathische mit Wärmeautoantikörpern (JAHA-wa) — 65% aller Fälle, meist mit Ikterus, Milzvergrößerung, makrozytärer normochromer Anämie. 46% Mortalität nach 16 Monaten. Kortikosteroide helfen. Milzentfernung kann guten Früheffekt bewirken, hat aber keinen Einfluß auf die schließliche Desensibilisierung. Persistenz eines positiven indirekten *Coombs*-Testes ist ungünstig. Fälle mit niedrigen Retikulozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sind ungünstig. 2. Symptomatische mit Wärmeautoantikörpern (SAHA-wa) — 17% der Fälle, meist als Begleiter von malignen lymphatischen oder RES-Erkrankungen oder auch bei LED vorkommend. 3. Idiopathische mit Kälteantikörpern (JAHA-ca) — 7% der Fälle von meist chronischem Verlauf ohne Tendenz zur Desensibilisierung (auch Kortikosteroide nur von geringem, Milzexstirpation meist ohne Erfolg). Paroxysmale Hämoglobinurie, *Raynaud*-Syndrom kam je 1mal dabei vor. Das Komplement war stark vermindert oder fehlend. Kältesäurehämolysin war in 7 von 8 untersuchten Fällen bei erhöhten Titern kompletter Agglutinine vorhanden. 4. Symptomatische mit Kälteantikörpern (SAHA-ca), deren größerer Teil — 7% — bei malignen Prozessen wie unter 2., deren kleinerer Teil — 4% — in Kombination mit Viruserkrankungen auftrat. Säurehämolyse und stark positive Kälteagglutinine. Meist rasche Heilung, wenn Kälteeinwirkung vermieden wurde.

Nachdem das Konzept einer Blutarmutentstehung durch die Entwicklung immunhämolytischer Systeme bekannt war, hat man lange Zeit den Blick für andere Mechanismen nicht frei gehabt. Es gibt aber nach wie vor sicher auch rein toxische Blutschäden, bei denen die Dosis der Schädlichkeit und nicht die Individualantwort des überempfindlich gewordenen Empfängers das Ausschlaggebende ist.

Ganz neuartige Einsichten hat man bei einer akuten Anämieform, die man als **Favismus** bezeichnet, weil sie nach dem Genuß der Saubohne, Vicia faba, gelegentlich sogar nur nach Einatmen ihres Blütenstaubes auftreten kann, gewonnen. Lange hat man geglaubt, eine allergische Krank-

heit vor sich zu haben. Da aber nie Antikörper gefunden werden konnten und auch das „Antimenschglobulin" des *Coombs*-Testes nicht positiv reagierte, suchte man weiter. Zunächst wurde gefunden, daß die roten Blutzellen solcher Kranken zu wenig reduziertes Glutathion enthalten. Dieses scheint nötig zu sein, um die Membran der Erythrozyten leistungsfähig zu erhalten. *Beutler* und *Carson* analysierten den Vorgang weiter und schlossen auf einen Mangel an dem Enzym Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH). Meine Mitarbeiter *Waller* und *Löhr* fanden den gleichen Defekt unabhängig von *Carson* auch bei einem iranischen Studenten. *Szeinberg* und *Sheba* ist aufgefallen, daß orientalische sephardische Juden häufig diesen Defekt haben, während er bei *Aschkenazy* sehr selten ist. Jetzt weiß man auch, daß die Empfindlichkeit gegen das Malariamittel Primaquine auf dem gleichen erblichen Enzymmangel beruht. *Larizza* hat diese ganze Gruppe als **enzymopenische hämolytische Anämien** bezeichnet. *Bücher* und seinen *Schülern* verdanken wir wichtige methodische Grundlagen für den weiteren Aufschluß dieses neuen Gebietes. Manche Immunkörperanämien, die früher rein toxisch oder allergisch, z. B. nach Sulfonamiden, gedeutet wurden, beruhen möglicherweise auf dem gleichen oder einem ähnlichen Enzymdefekt der Erythrozyten. Man sollte die Überlebenden und ihre Familienmitglieder diesbezüglich untersuchen.

Daß **Altern der Zellen** zunächst ein Enzymaltern ist, dem der Strukturschaden nachfolgt, wurde schon gesagt. *Jung* hatte 1949 die Zunahme des Hämiglobinanteils in alternden Erythrozyten gefunden. Meine Mitarbeiter *Waller, Schlegel, Müller* und *Löhr* bewiesen, daß der Aktivitätsverlust der DPNH$_2$-liefernden Reaktionen in Erythrozyten, die den Wasserstoff für die Methämoglobinreduktion bilden, zum Anstieg des Hb III führt. Sie untersuchten alternde rote Blutkörperchen in Blutkonserven und nach Transfusion im gesunden sowie kranken Empfängerorganismus und fanden Abnahme der Hexokinase und der Glukose-6-Phosphatdehydrogenase sowie Aktivitätsverlust des *Warburg*schen oxydierenden Gärungsfermentes. Die normalen Blutzellen leben 100 bis 120 Tage. Latent gesteigerter, kompensierter Blutumsatz findet sich bei vielen Krankheiten entsprechend ihrer Schwere, wie *Schlegel* gefunden hat (18). Das Knochenmark mit seiner etwa 8fachen Leistungsreserve kann sie meist ausgleichen, so daß die Ermittlung des R : W-Quotienten im Sternalpunktat große Bedeutung gewinnt. Er sollte eigentlich bei Vorliegen einer schweren Krankheit oder auch nur einer geringen Anämisierung steigen. Unter Einfluß z. B. eines Virusinfekts oder akuter Niereninsuffizienz gibt es jedoch Stillstände der Blutbildung im Knochenmark für 8—10 Tage, sog. aplastische Markkrisen (*Gasser*). Hier ändern sich die Verhältnisse. Wirkt eine solche Krise sich auf eine Zellpopulation von roten Blutkörperchen aus, die nur eine Lebensdauer von 10—20 Tagen hat, so kann schnell eine sehr ernste Blutarmut resultieren.

Durch sofortige Knochenmarksuntersuchung (und neuerdings durch Bestimmung der Erythrokinetik mit Hilfe radioaktiver Substanzen nach *Pollycove, Finch, Fliedner, Pribilla u. a.*) hat man weitere Aufschlüsse gewonnen. Wir (*Bock, Nieth, Kaufmann*) beschäftigen uns z. Z. in Zusammenarbeit mit der Isotopenabteilung des Strahleninstitutes (Prof. *Graul*, Dr. *Hundeshagen*) und den Doktoranden *Gelinsky* und *Klinke* mit diesen Fragen. Zur Etikettierung des Häms wurde Eisen^{59}, zur Etikettierung des Globins der Erythrozyten Chrom^{51} verwendet. Auf Tritium-Markierung der Desoxyribonukleinsäure wurde zunächst noch verzichtet. Das Verschwinden des Eisens nach intravenöser Zufuhr, sein schneller Einbau in das Knochenmark, sein Wiederauftauchen in jungen Erythrozyten sind sehr gut zu verfolgen. Die Schwundrate aus dem Serum gibt den Eisenbedarf des Körpers an, das Eisen-Turnover die Dynamik des Geschehens. Die Blutmenge ergibt sich aus der Verdünnung des injizierten Chrom^{51}, die Blutverteilung auf Bildungs- und Untergangsorte ist durch Strahlenmessung festzustellen, und auf die Lebensdauer der Erythrozyten kann aus der Halbwertzeit des Chroms geschlossen werden. Wir verdanken diesen Methoden nach amerikanischem Muster neuartige Einblicke.

Bei den **Nierenanämien** wußten wir durch unsere früheren mit *Weyand, Thedering, Schlegel* und *Böttner* durchgeführten Untersuchungen schon, daß parallel zur Zurückhaltung der harnpflichtigen Substanzen die Knochenmarkstätigkeit vergiftet und gedrosselt wird, und daß außerdem die Abbaurate vergrößert ist. In einem eleganten und mutigen Selbstversuch hat *Böttner* gezeigt, daß die Blutkörperchen eines Urämiekranken im gesunden Organismus eine verkürzte Lebenszeit von 25 Tagen hätten, während das Blut eines Gesunden im Organismus des gleichen Nierenkranken nur 70 Tage lebte. Dieser Nierenkranke bildete also 1. minderwertige Erythrozyten von nur $^1/_4$ der normalen Lebenserwartung und er hatte 2. um 30—40% gesteigerte Blutabbaumechanismen.

Die Untersuchung der **Rheumatikeranämien,** die unter zusätzlicher Mitwirkung von *R. Schollmeyer* erfolgt, ist deswegen so interessant, weil das Wesen des Rheumatismus noch ungenügend erklärt ist und weil Kombinationen mit Nierenaffektionen vorkommen. Bis zu 50% der Erkrankten haben einen pathologischen *Volhard*schen Wasserversuch, 3,5% weisen im späteren Verlauf ernste Nierenschäden auf. — Mit Anämie kann man in fast allen Spätstadien primär chronischer Arthritis (rheumatoid arthritis der Angloamerikaner) rechnen, wie u. a. *Schön* sowie *Voit* und *Gamp* fanden. Wir glauben, daß man die Anämieform des Rheumatikers nicht einfach auf den Generalnenner der Infektanämie bringen kann. Interessant werden die Zusammenhänge vor allem beim Übergang zur Kollagenose. In einem Fall von *Felty*-Syndrom zeigten die roten Blutkörperchen besonders verkürzte Lebensdauer. Eine 6fache Erythropoesesteigerung und ein sehr stark erhöhtes Plasma-Eisen-Turnover glichen dies aus, so daß kaum eine Anämie vorhanden war. Unsere Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. — Die tiefschürfende psychologische Beschreibung der primär chronischen Arthritiker durch *Plügge* gibt uns leider keine Handhabe, psychische Situation und Anämieneigung zu korrelieren.

Zum Schluß möchte ich den Blick nochmals auf das Vorhandensein folgender prinzipiell **wichtiger hämatologischer Fakten** richten:

1. Bei Gleichheit der Pathogenese sind die ganz unterschiedlichen Schweregrade der Krankheit nicht von der besonderen menschlichen oder sozialen Situation, sondern von quantitativ meßbaren Größen (z. B. dem Mischungsverhältnis der pathologischen Hämoglobine bei Thalassaemia major, minor, minima) abhängig.

2. Es gibt Gleichartigkeit der klinischen Bilder bei großer Unterschiedlichkeit der Mechanismen. Beispiele: a) Blutarmut vom megalozytären Typ der perniziösen Anämie durch erblichen oder erworbenen Intrinsic-Faktor-Mangel bedingt, durch Mangelernährung, durch „Mundraub" eines Bandwurms oder eines Feten, durch Ausschaltung resorbierender Darmstrecken, z. B. Magen-Kolon-Fistel, oder durch Aufbrauch des antianämischen Prinzips. b) Kälte kann auf drei verschiedenen Wegen zur Blutarmut führen, über den *Donath-Landsteiner*schen Körper, über Kälteantikörper bzw. -agglutinine und über die Flockung eines abnormen Serumeiweißkörpers (Kryoglobulin). c) Methämoglobinbildung kann eintreten bei fehlerhafter Hämoglobinerbstruk-

tur, bei Enzymopenie, bei Fehlen genügender Mengen energiereicher Phosphate oder bei toxischer Schädigung (z. B. durch Drogen). d) Eisenmangelanämien kommen bei zu geringer Nahrungseisenzufuhr vor, bei vermehrtem Eisenbedarf, bei Blockierung des Eisens im RES und bei Eisenverwertungsstörung innerhalb der roten Blutzellvorstufen. e) Hämolytische Blutarmut kann extrakorpuskulär (an viele Milieufaktoren und mancherlei Abbaumechanismen gebunden) oder korpuskulär an die Blutkörperchen gebunden, vorkommen. Im letzteren Falle ist wieder eine Vielfalt von Störungen im Fließbandarbeitsgang am Häm, am Globin, an der Enzymausstattung oder von Störungen an den Funktionskreisen des Eiseneinbaus, der Natrium-Kalium-Pumpe, der energieliefernden Reaktionen u. a. m. möglich.

Eine erworbene korpuskuläre Bereitschaft zur vermehrten Blutauflösung besonderer Art liegt bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie vor, bei der die anfallsweisen Blutfarbstoffausscheidungen mit dem Urin (trotz des Namens!) nicht durch die Nacht, sondern durch den Schlaf bewirkt werden; dieser wirkt aber nicht durch seine Träume, sondern durch die im Schlafe nach der sauren Seite verschobene Blutreaktion.

Wir suchen vergeblich nach eindeutigen oder auch nur charakteristischen spezifisch menschlichen Gegebenheiten, die regelhaft oder dauernd die rote Blutbildung oder ihren Abbau schädigen können. Die Auslösungsbedingungen aller Anfallskrankheiten müssen zweifellos immer wieder auf die Rolle des Psychischen hin durchforscht werden. Diese scheint mir aber auch unter Berücksichtigung der Untersuchungen von *Benedict* an Sichel- und Kugelzell-Anämiekranken nicht stärker wirksam zu sein als — vergleichsweise — ein Wetterfrontendurchgang. Emotionales und meteorologisches Gewitter gleichen sich weitgehend in ihren Auswirkungen. Mit *Kleinsorge* muß man feststellen, daß seit der Einführung systematischer Blutkontrollen die hämatologische Kasuistik im psychotherapeutischen Schrifttum weitgehend verschwunden ist. — Statt dessen beeindruckt uns bei vielen Typen von Blutarmut ein eindeutig kausales Geschehen, wie es im Prinzip auch im Bereich der Veterinärmedizin ohne weiteres vorstellbar ist. Im Falle der Kältehämolyse ist es eindeutig physikalisch, im Falle der Säurehämolyse eindeutig chemisch definierbar. Bei den Sichlern ist es der Sauerstoffmangel und die Aziditätssteigerung, die zu kristallinischer Ausfällung des Hämoglobins führen. Es ist nach bisheriger Kenntnis nicht anzunehmen, daß die Antikörperbildung, deren Modifikationen durch Narkose z. B. und einige psychische Einwirkungen bekannt sind, durch psychisches Geschehen oberschwellig oder gar verlaufsdominant im Bereich der Blutkrankheiten beeinflußt wird.

Eine psychosomatische Deutung hämatologischer Krankheiten wird nicht nur durch die — oben genannte — Fülle ganz verschiedener pathogenetischer Wege zu dem gleichen Endzustand, sondern schon durch die Mehrgliedrigkeit der physiologischen Transport- und Werkvorgänge (*Bennhold*) und durch die Vielstufigkeit pathophysiologischer Einzelabläufe erschwert. So ist die Hämentwicklung mindestens sechsstufig (α-Amino-β-keto-Adipinsäure, δ-Amino-Laevulinsäure, Porphobilinogen, Coproporphyrin (Leuko), Protoporphyrin und Eiseneinbau), das hämolytische System durch die obligate Reihenfolge der Komplementanteile 1, 4, 2, 3 mindestens fünfstufig.

Dieser Mehrgliedrigkeit der Mechanismen und der Vielfalt der Anämietypen steht eine relativ kleine Typenliste anthropologischer Situationen gegenüber, so daß es schwer wird, an einen anämisierenden, die Krankheiten prägenden oder auch nur den Krankheitsverlauf richtenden Einfluß der personalen und sozialen Sphäre zu glauben. Voraussagbare Anämieabläufe kennt auf dem hämatologischen Gebiete nur die naturwissenschaftliche Medizin. Daß auch psychogene Nahrungsverweigerung aus Baustoffmangel schließlich — reproduzierbare — Störungen der Blutzellbildung verursachen kann, ist kein Gegengrund.

Die vegetative Steuerung des Blutes vom Zwischenhirn über Vagus und Sympathikus ist seit *Hoffs* klassischen Untersuchungen unbestritten. Vielleicht ist eine Regulationskrankheit — wie es die Polyzythämie sein kann — von solchen hirnstammnahen Beeinflussungen noch am meisten abhängig. Man weiß, daß Schädigungen des Hirnstammes auch Polyglobulie (Vermehrung der roten Blutkörperchen) machen können. Als *Kleinsorge* u. *Klumbies* versuchten, durch Hypnoseversuche die Rolle des Psychischen beim organischen Kranksein zu erklären, fanden sie aber nur Erythrozytenschwankungen als Folgen von Gefäßregulationen — nicht mehr!

Die Blutungen der Stigmatisierten sind Kapillarphänomene. — Die hormonale Beeinflussung der Blutbildungsorgane, im ganzen überraschend gering, ist durch Wachstumshormon, ACTH, Nebennierenrindensteroide als sicher beträchtlich, durch Sexualhormone als nur geringfügig anzunehmen. Wachstum, Ausreifung und Ausschleusung der weißen und roten Blutzellen werden besonders durch Cortisol und Prednisteroide begünstigt, aber auch die Kapillarbahn wird verändert. Von hier zum Stress-Mechanismus vordringend, kann man voraussagen, daß durch Mehrausscheidung von Nebennierenrindensteroiden „Blutzellbeeinflussungen" vorkommen. Man vergesse aber dabei nicht die Selbst- und Gegenregulierungsfähigkeit des Organismus, d. h. die Schwierigkeiten, einen Dauerstress mit Dauerwirkungen zu unterhalten. — Man kann sich auch vorstellen, daß psychische Wirkungen über die bekannten Durchblutungsänderungen in der Niere eine Beeinflussung der Erythropoetinbildung hervorrufen. Wie von da aus aber chronische Anämie werden soll, müßte erst festgestellt werden.

Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper äußert sich am deutlichsten an der Nahtstelle zwischen glatter Muskulatur und vegetativem System, d. h. an den kleinen Gefäßen, an den Bronchiolen, am Magen-Darm-Kanal. Durchblutungs- und Sekretionsänderungen, Wasser- und Mineralverschiebungen können so bewerkstelligt werden. Exsudationsvorgänge, Proliferationsvorgänge, Entzündungsvorgänge können sicher auch auf diese Weise mitbeeinflußt werden.

Es gibt also zwar eine Reihe von Brücken, auf denen akuten psychischen Emotionen zu akutem somatischem Ausdruck verholfen werden kann. Krankheiten des Blutes sind aber offenbar keine Ausdruckskrankheiten; sie sind daher auch nicht für reine Psychotherapie geeignet.

Der Zukunft müssen wir noch ganz anheimstellen, ob die bessere Berücksichtigung der rein menschlichen Konfliktssituationen unserem Handeln bessere Grundlagen vermittelt. Die Reichweite der Psychosomatik erscheint heute im Blickfeld der Hämatologie gering, ein Anspruch läßt sich mit ihren Beiträgen zur Diagnostik und Therapie noch nicht begründen. Mögen auch die spezifisch menschlichen Krankheiten psychosomatischer Prägung in manchen Sprechstunden die häufigsten sein, die Behauptung, sie seien die häufigsten Krankheiten unserer Zeit überhaupt, entbehrt der Grundlage.

Der Rückzug auf die reine Empirie gilt als „nicht hippokratisch" (43), er war gewiß auch nicht mein Ziel. Wege zu neuem Handeln bedürfen aber in der Hämatologie eines festeren Grundes als er bisher gelegt wurde. Der Gewinn, den uns die anthropologische Medizin gebracht, ist der consensus omnium — daß 1. menschliche Krankheit im Miteinander von Inwelt und Umwelt gestaltet wird, daß 2., wenn in diesen Welten Werte und Maßstäbe, Einordnungen und Bindungen verschoben oder fragwürdig sind, wir — um der Wahrheit willen — mit allen Mitteln helfen müssen, sie zu ordnen, innen und außen. Das gilt heute besonders im soziologischen Bereich, wo das soziale Gefüge trotz materiellen Wohlstandes das Krankwerden begünstigt.

Schrifttum: 1. Allison, A. C. u. Burn, G. P.: Brit. J. haematol., 1 (1958), S. 291. — 2. Bandler, M. u. Desjardin, J. A.: J. Amer. med. Ass., 170 (1959), 18, S. 2174. — 3. Benedict, R. B.: Psychosomatic Med., 1 (1954), S. 41. — 4. Berlin, N. J., Lawrence, J. H. u. Elmlinger, P. J.: Blood (1957), 12. — 5. Bessis, M. (Paris): VII. Freiburger Symposion, Freiburg/Br., Okt. (1959). — 6. Betke, K.: Arch. Kinderheilk., 159 (1959), S. 51. — 7. Betke, K.: Internist, 1 (1960), 6, S. 236. — 8. Bilger, R.: in: Handb. d. ges. Hämatol. von Heilmeyer, L. und Hittmair, A., Allg. Hämatologie, I. Teil, Bd. I (1959), S. 235. — 9. Bock, H. E.: Vhdlg. Dt. Ges. Innere Medizin, Wiesbaden (1940), 52. Kongr. S. 332. — 10. Bock, H. E.: Regensburg. Jb. ärztl. Fortbild., 5 (1956), S. 1. — 11. Bock, H. E.: Dtsch. med. Wschr. (1957), 45, S. 1893. — 12. Bock, H. E.: Therapiewoche, 9 (1958), 1, S. 4. — 13. Bock, H. E.: Regensburg. Jb. ärztl. Fortbild., 8 (1959/60), S. 1. — 14. Bock, H. E.: Dtsch. med. Wschr. (1961) (im Druck). — 15. Bock, H. E. u. Thedering, F.: Dtsch. Arch. klin. Med., 199 (1952), S. 130. — 16. Bodechtel, G.: in: Vom Symptom zur Diagnose von Walter Hadorn. S. Karger, Berlin-New York (1960). — 17. Bothwell, Th. H., Hurtado, A. U., Donohue, D. M., u. Finch, C. A.: Blood 12 (1957), 5, S. 409. — 18. Böttner, H. u. Schlegel, B.: aus: Handb. d. ges. Hämatol., 2. Aufl., Bd. II, 1. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1959). — 19. Brecher, G. u. Stohlman, F.: in: Fortschr. Hämat. von L. M. Tocantins. G. Thieme Verlag (1959) (deutsche Übersetzung 1961): Bd. 2, S. 108. — 20. Brednow, W.: Dtsch. Naturforscher- und Ärztekongr. in Hannover (1960). — 21. Bücher, Th. u. Klingenberg, M.: Angewandte Chemie, 70 (1958): 17/18, S. 552. — 22. Clauser, G.: aus: Handb. d. Neurosenlehre und Psychotherapie, Bd. 5, S. 139—366, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1960). — 23. Cleve, H., Deicher, H., Hartmann, F. u. Lang, N.: Klin. Physiol. von W. A. Müller. Bd. I, 2, S. 119. G. Thieme Verlag (1960). — 24. Cronkite, E. P., Fliedner, T. M., Bond, V. P. u. Robertson, J. S.: in: The kinetics of cellular proliferation by Grune & Stratton Inc., New York (1959). — 25. Crosby, W. H.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 615. — 26. Crosby, W. H.: Bull. N. Y. Acad. Med., 30 (1954), 1, S. 27—42. — 27. Dameshek, W. u. Schwartz, R.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77 Art. 3, S. 589. — 28. Dameshek, W. u. Fudenberg, H.: Arch. intern. med., 99 (1957), S. 202. — 29. Dausset, J. u. Colombani, J.: Blood, 14 (1959), 12, S. 1280. — 30. Dunbar, Flanders: aus: Z. Psychosomat. Med., 6 (1959). — 31. van Dyke, D. C.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 543. — 32. van Dyke, D. C.: in: Haemopoesis Churchill-London W 1 (1960), S. 397 (CIBA Foundation Symposium). — 33. Finch, C. A., Coleman, D. H., Motulsky, A. G., Donohue, D. M. u. Reiff, R. H.: Blood, 11 (1956), Nr. 9, S. 807—820. — 34. Frost, I. W. u. Mitarb.: Amer. int. Med., 47 (1957), S. 293; N. Engl. J. Med., 258 (1958), S. 1096. — 35. Gasser, C.: Regensb. Jb. ärztl. Fortb., 8 (1960), 4, S. 311. — 36. Gibson, Q. H.: Biochem. J., 42 (1948), S. 13. — 37. Gordon, A. S.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 650. — 38. Graul, E. H., Hundeshagen, H., Bock, H. E., Kaufmann, W., Nieth, H. u. Gelinsky, P.: Noch nicht veröffentlicht. — 39. Greene, W. A.: Psychosomat. Med., 16 (1954), 3, S. 220. — 40. Greene, W. A. jr., Young, L. E., Swisher, S. N. u. Müller, G.: Psychosomat. Med., 17 (1955), S. 477. — 41. Greene, W. A. jr., Lawrence, E., Young, E. u. Swisher, S. N.: Psychosomat. Med., 18 (1956), S. 284. — 42. Harris, J. W.: in: Fortschr. Hämat. von L. M. Tocantins. G. Thieme Verlag (1959) (deutsche Übersetzung 1961), S. 46. — 43. Hartmann, F.: in: Fischer Lexikon, Medizin 1 Fischer Bücherei (1959). — 44. Hartmann, F.: Vortragsreihe im Rahmen des Studium Generale (1960/61) in Marburg. — 45. Heilmeyer, L.: Dtsch. med. Wschr. (1959), S. 1761. — 46. Heilmeyer, L.: Internist, 1 (1960), 6, S. 223. — 47. Heilmeyer, L. u. Keiderling, W.: Dtsch. med. Wschr. (1959), S. 724. — 48. Heilmeyer, L., Keiderling, W. u. Stüwe, G.: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe u. i. Bedeutg. b. Krankheitsgeschehen. Fischer, Jena (1941). — 49. Helmbold, W.: Naturwiss. Rdsch., 9 (1960), S. 360. — 50. Hörlein, H. u. Weber, G.: Dtsch. med. Wschr. (1948), S. 476. — 50a. Huber, H.: Arch. Gynäk. Kongreßber. (1960). Springer-Vlg. — 51. Ingram, V. N.: Brit. med. Bull., 15 (1959), S. 27. — 52. Jacobson, L. O. u. Mitarb.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 571. — 53. Jung, F.: Dtsch. Arch. klin. Med., 195 (1949), S. 454. — 54. Kaufmann, W. u. Müller, A. A.: Z. Kreisl.-Forsch., 47 (1958), S. 719. — 55. Keller, H. M.: 7. Int. Kongr. f. Hämatol., Rom (1958), 2. Bd. — 56. Keller, H. M.: Excerpta med. Nr. 29 „Premier Congrès International de Néphrologie" Genève (Suisse) Sept. (1960). — 57. Kiese, M., Kurz, H. u. Schneider, K.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 957. — 58. Kleinsorge, H. u. Klumbies, G.: Psychotherapie i. Klinik u. Praxis. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1959). — 59. Kuhlbeck, B., Nyberg, W. u. Gräsbeck, R.: Scand. J. clin. labor. invest., 12 (1960), 1, S. 140. — 60. Larizza, P., Brunetti, P., Grignani, F. u. Ventura, S.: Haematol., 43 (1958), S. 205. — 61. Lehmann, H.: Proc. roy. Soc. med., 52 (1959), S. 959. — 62. Lehmann, H.: Dtsch. med. Wschr. (1959), 28, S. 1253. — 62a. Lehmann. H.: Verhdlg. Dtsch. Ges. Inn. Med., 64 (1958), S. 651. — 63. Lewin, K. K.: Psychosomat. Med., 21 (1959), S. 23. — 64. Löffler, W.: in: Vom Symptom zur Diagnose von Walter Hadorn. S. Karger Verlag, Basel-New York (1960). — 65. Manuila, A.: J. Amer. med. Ass., 167 (1958), 17, S. 2047. — 66. Moeschlin, S.: Symp. Freiburg Br., Jan. (1958). — 67. Naets, J. P.: Excerpta med. Nr. 29. „Premier Congrès International de Néphrologie" Genève (Suisse) Sept. (1960). — 68. Pauling, L.: Science, 110 (1949), S. 111. — 69. Piliero: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 540. — 70. Pollycove, M.: in: „Eisenstoffwechsel" von W. Keiderling, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1959), S. 20. — 71. Prankerd, Th. A. J.: Amer. J. Med., 22 (1957), S. 724. — 72. Pribilla, W.: Medizinische, 29 (1959), 30, S. 1332. — 73. Race, R. R.: J. Amer. med. Ass., 174 (1960), S. 1181. — 74. Rambach, W. A., Cooper, J. A. D. u. Alt, H. L.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 623. — 75. Rath, C. E., McCurdy, R. R., Schreiner, G. E. u. Duffy, B. J.: Proc. int. Soc. Hemat. (1957), S. 329. — 76. Rees, S. B., Scheitlin, W. G., Giordano, C., Guild, W. R. u. Merrill, J. P.: Excerpta med. Nr. 29. „Premier Congrès International de Néphrologie" Genève (Suisse) Sept. (1960). — 77. Reisner, E. H.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 487. — 78. Roots, W. S.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 409. — 79. Ruhenstroth-Bauer, G.: VII. Freiburger Symposion, Freiburg Br., Okt. (1959). — 80. Sabine, J. C.: Amer. J. Med., 27 (1959), S. 81—96. — 81. Sarre, H., Moench, A. u. Kluthe, R.: Phenacetinabusus und Nierenschädigung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958). — 82. Spühler, O. u. Zollonger, H. U.: Z. klin. Med., 151 (1953), S. 1. — 83. Stohlman, F.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 77, S. 710. — 84. Stokvis, B.: in: Handb. d. Neurosenlehre und Psychotherapie, Bd. III, S. 435—588, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1959). — 85. Sturgis, C. C.: Hematology (Springfield, Illinois) (1948). — 86. Szeinberg, A., Sheba, C., Hirshhorn, N. u. Bodonyi, E.: Blood, 12 (1957), S. 603. — 87. Voit, K. u. Gamp, A.: Der Rheumatismus. Ferd. Enke Verlag, Stuttgart (1958). — 88. Waller, H. D., Schlegel, B., Müller, A. A. u. Löhr, G. W.: Klin. Wschr. (1959), S. 898. — 89. Waller, H. D. u. Löhr, G. W.: VII. Freiburger Symposion, Freiburg Br., Okt (1959). — 90. Waller, H. D.: Blut, 5 (1959), 1, S. 1. — 91. Whitby, L. E. H. a. Britten, C. I. C.: Churchill, London (1957). — 92. Wright, C. St. u. Gardner, E.: Ann. int. Med., 52 (1960), 3, S. 530. — 93. Wuhrmann, F. u. Jasinski, B.: Dtsch. med. Wschr., 45 (1955), S. 1632. — 94. von Wyss, W. H.: in: Vom Symptom zur Diagnose von Walter Hadorn, S. Karger Verlag, Basel-New York (1960).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. H. E. Bock, Med. Univ.-Klinik, Marburg a. L., Mannkopffstr. 1.

DK 616.155.194 - 07

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. B. (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. *L. Heilmeyer*)

Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Anämien

von L. HEILMEYER und R. CLOTTEN

(Schluß)

Untersuchen wir nun die Verhältnisse bei einer Anämie, bei der schon lange die gesteigerte Ausscheidung von Porphyrin bekannt ist, nämlich der **Bleianämie**.

Hier zeigt sich eine exzessiv schwere Störung der Hämoglobinsynthese, die erst in den letzten Jahren näher analysiert worden ist. Die Analyse der Störung nach unserem Vorgehen zeigt das folgende Bild (Abb. 5). Zunächst ist festzustellen, daß Eisen genügend angeboten wird. Wir haben es auf der Abb. nicht eingezeichnet, aber wir wissen, daß bei der Bleianämie die Eisenwerte im Plasma hoch liegen. Trotzdem kommt es zu einer hochgradigen Vermehrung des Protoporphyrins. Man kann daraus schließen, daß das Blei dasjenige Ferment schädigt, welches den Einbau des Eisens in das Protoporphyrin bewirkt, also die Hämsynthetase oder das *Goldberg*-Ferment. Daher der große Anstau des Protoporphyrins und der Rückstau auf das Koproporphyrin. Wiederum tritt uns hier die schon bei den Eisenmangelanämien beobachtete Erscheinung entgegen, daß zwar das Protoporphyrin in den Erythrozyten gewaltig vermehrt ist, jedoch nicht im Harn vermehrt erscheint. Dieser enthält vielmehr vermehrt Koproporphyrin, und zwar von der III. Isomerenkonfiguration. Das angestaute Porphyrin fließt also in Form des Koproporphyrins vermehrt in den Harn über. Eine noch viel umfangreichere Störung zeigt aber die Bleianämie auf einer tieferen Stufe der Porphyrinsynthese. Die Delta-amino-Laevulinsäure findet man in ungeheuren Mengen. Wir fanden bei einer leichten Bleibelastung 22 800 γ, bei einer schwereren 63 600 γ in 24 Std. In der Tat ist die Bestimmung der Delta-amino-Laevulinsäure im Harn eines der feinsten Kriterien der Bleivergiftung. Als wir diesen Befund vor einem Jahr erhoben, dachten wir, er sei neuartig, jedoch hat Herr *Stich* schon vor uns ähnliche Befunde erhoben, und

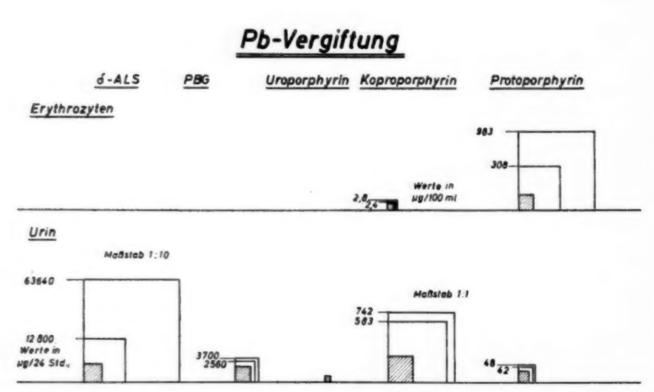


Abb. 5: Porphyrinwerte bei 2 Fällen von Bleivergiftung. (Normalwerte schraffiert.)

ebenso *Brigitte Haeger-Aronson* in Lund, die darüber in letzter Zeit eine große Monographie veröffentlicht hat. Die Autorin konnte zeigen, daß die Delta-amino-Laevulinsäureausscheidung der Bleiausscheidung fast genau parallel geht. Je mehr der Organismus Blei aufnimmt, desto größer wird die Ausscheidung an Delta-amino-Laevulinsäure. Die Bestimmung der letzteren ist also eine wichtige Methode für den Nachweis einer Bleivergiftung oder Bleigefährdung. Die Deutung dieses Phänomens ist nicht schwierig. Das Blei ist — wie alle Schwermetalle — ein Fermentgift, das vor allem Fermente mit einem hohen Gehalt an SH-Gruppen schädigt. Nun wissen wir, daß die Hämsynthetase, aber auch die Laevulinsäuredehydrase reichlich SH-Gruppen besitzt, die durch das Blei blockiert werden. Warum machen aber die anderen Schwermetalle nicht dieselbe Blockade? Dies liegt wahrscheinlich daran, daß nur das Blei die Fähigkeit hat, in Form besonders löslicher Verbindungen in die Zelle selbst einzudringen, während die übrigen Schwermetallgifte das Zellinnere nicht erreichen. Es sind Fälle beobachtet worden, bei denen bis zu 150 000 γ Amino-Laevulinsäure ausgeschieden wurde, und man muß sich fragen, ob solche Mengen überhaupt für die tägliche Hämoglobinproduktion benötigt werden. Dies ist aber tatsächlich der Fall. Denn täglich wird etwa 8 g an Hämoglobin gebildet, was etwa 300 mg Häm entspricht. Das sind etwa 270 mg Protoporphyrin und entsprechende Mengen ALS. Wenn also bei schwerer Bleivergiftung 150 mg tgl. im Harn erscheinen, so stehen immer noch 120 mg für die Hb-Synthese zur Verfügung, das ist immer noch die Hälfte der Norm. Daß dabei allerdings eine Anämie resultieren muß, erscheint klar.

Mit der Bleivergiftung sind wir in eine Gruppe von Anämien eingetreten, deren Wesen darin besteht, daß das Eisen zwar reichlich zu Gebote steht, trotzdem aber die Hb-Synthese Not leidet, weil nicht genügend Porphyrin angeliefert, oder aber das angelieferte Porphyrin nicht genügend schnell mit dem Eisen vereinigt werden kann. So kommt es zum Anstau des Protoporphyrins und des Eisens. Solche Anämien haben wir unter der Bezeichnung „sideroachrestische Anämien" in eine große Gruppe zusammengefaßt. Ihr Wesen beruht also auf der Unmöglichkeit, das dargebotene Eisen voll zu verwerten. In diese Gruppe gehören auch manche angeborene Störungen. Die bekannteste davon ist die **Thalassämie,** die in Deutschland zwar selten, jedoch nicht ganz so selten ist, wie man früher dachte (in der Klinik von *Schulten* und in unserer Klinik sind mehrere Fälle beschrieben worden). Das Charakteristikum für die Thalassämien ist bekanntlich das Vorliegen von abnormen Blutfarbstoffen. Man findet dabei das fötale Hämoglobin F vermehrt, ferner die langsam wandernde Form des normalen Hämoglobins, das sogenannte Hb A_2. Es liegt also eine Störung der Globin-Synthese vor. Einen von uns durchuntersuchten Fall

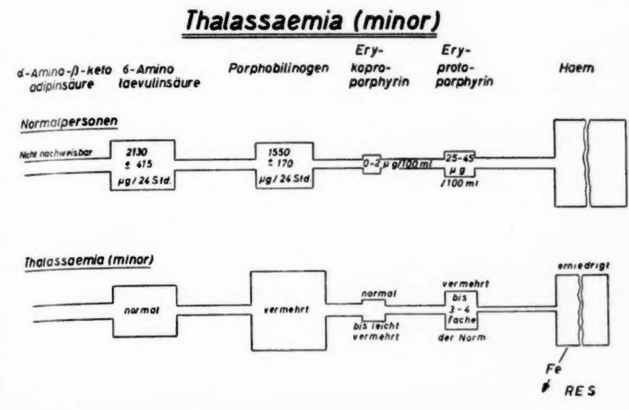


Abb. 6: Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Thalassämie (schematisch).

zeigt Abb. 6. Auch bei der Thalassämie ist das hervorstechendste Merkmal die Vermehrung des Protoporphyrins trotz reichlichen Eisenangebots. Da vermehrte Retikulozytenzahlen, die diese Befunde erklären könnten, nicht vorliegen, muß es sich entweder um eine Einbaustörung infolge einer Schwäche des *Goldberg*-Ferments handeln oder aber um eine Anstauung des Protoporphyrins infolge Störung der Globin-Synthese. Man findet darüber hinaus noch eine Vermehrung des Porphobilinogens, was auf eine weitere Fermentstörung, nämlich auf eine Schwäche der Porphobilinogendesaminase hinweist. Aber vielleicht liegt auch hier ähnlich wie beim Mangel an Eisen hinsichtlich der ALAD eine regulatorische Rückwirkung auf die PBG-Desaminase vor.

Auch beim B_6-Mangel kommt es zu Störungen in der Hämsynthese. Ein von uns untersuchter Fall zeigte ein ähnliches Bild wie die Bleivergiftung, nämlich eine Vermehrung von Proto- und Koproporphyrin sowie eine Zunahme der Delta-amino-Laevulinsäureausscheidung im Harn allerdings mit V e r m i n d e r u n g des Porphobilinogens. Nach 3 Tagen i.v. Gaben von Pyridoxin (900 mg) war die Porphyrinausscheidung völlig normal. Weitere sideroachrestische Störungen finden sich auch bei vielen Neoplasien und bei Panmyelopathien. Neben solchen symptomatischen Fällen konnten wir eine **a n g e b o r e n e s i d e r o a c h r e s t i s c h e A n ä m i e** (Anaemia sideroachrestica hereditaria) bei zwei Brüdern aufdecken, deren einzige Störung im mangelhaften Eiseneinbau beruhte. Das gemeinsame Merkmal aller sideroachrestischen Anämien liegt in der enormen Vermehrung von Eisen, oft in dicken klumpigen Granula in den Erythroblastenvorstufen (wir finden in 90% aller Erythroblasten solche eingelagerten Eisengranula), und im verminderten Einbau von Radio-Eisen in das Hämoglobin. Dazu kommt noch das völlig refraktäre Verhalten gegenüber Eisenbehandlung.

Björkman fand erworbene idiopathische Fälle, die wir als **Anaemia sideroblastica** bezeichnen. Die Störungen der Hb-Synthese sind dabei sehr verschieden. Bei der kongenitalen Form liegt keine Vermehrung des Protoporphyrins, sondern nur des Koproporphyrins vor. Hier scheint also der Übergang von Koproporphyrin in Protoporphyrin erschwert zu sein, während bei den erworbenen Fällen beide Porphyrine vermehrt auftreten. Ob dies zwei Fermentblockaden entspricht, müßte erst noch genauer analysiert werden. Auch haben wir noch keine Untersuchungen der weiter darunter liegenden Vorstufen der Hämsynthese durchgeführt. Der folgende Fall verdient aber eine **b e s o n d e r e B e a c h t u n g**, und ich möchte ihn genauer anführen.

Es handelt sich um eine 30j. Verwaltungsangestellte ohne Blutkrankheiten in der Familie. Anschließend an eine Schwangerschaft mit konsekutiver Mastitis wurde erstmalig eine Anämie festgestellt. Anschließend an das Wochenbett trat eine Cholezystitis auf und führte zur Cholezystektomie. Einen Monat später Appendizitis mit Appendektomie.

Seit 3 Jahren wird aber schon eine leichte hypochrome Anämie mit Hämoglobin um 10 g beobachtet. Eisen- und Leberpräparate blieben ohne Erfolg. Erhebliche Leistungsminderung. Sie kann ihre berufliche Tätigkeit nicht mehr ausüben und wird auch den Anforderungen ihres Dreipersonenhaushaltes nicht mehr gerecht. Sie ist seit 2 Jahren invalidisiert. Sie klagt über starke Müdigkeit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Leistungsunfähigkeit und Nachlassen des Appetits.

Die 59 kg schwere Patientin zeigt nur allgemeine Blässe der Haut und Schleimhäute bei normalen Organbefunden. Leber und Milz nicht tastbar. Die Hämoglobinwerte schwankten während der Klinikbeobachtung zwischen 9,2 und 10,5 g%, die Erythrozyten zwischen 3 und 3,5 Mill. Der F. I. ist leicht vermindert, 28 bis 30 γ/γ. Retikulozyten 28‰, Leukozyten 2.500 bis 6.500. Thrombozyten 213 000. Blutsenkung 4/12 mm n. W. Osmotische und mechanische Resistenz normal, *Coombs*-Test negativ, Bilirubin 0,9%, Stuhlurobilin 70 mg% in 24 Std., Harnurobilin 1,7 mg% in 24 Std.. Das Sternalmark zeigt eine Vermehrung der kernhaltigen roten Vorstufen mit merklicher Linksverschiebung. Es treffen 89 Rote auf 100 Weiße mit Zeichen der Reifungsstörung. Dazu findet man 96% Sideroblasten mit klumpigen Eisengranula, 250‰ Siderozyten. Retikulumzellen häufig eisenhaltig, Serum-Eisen 154 bis 206 γ%, Serum-Kupfer normal. Magen-Salzsäure normal. *Schilling*-Test normal. Elektrophoresediagramm normal. Die Eisenbindungskapazität liegt total bei 242 mg%, davon manifest 154 mg%. Die Plasmaclearance ist beschleunigt, T/2 29 Min. Der Plasma-Eisen-turnover erhöht: 4,79 mg in 24 Std./kg. Erythrozyten-Eisen-turnover 1,44 mg Eisen in 24 Std./kg, maximale Einbaurate 30% bis zum 8. Tag, also sehr stark herabgesetzt. Pathologische Hämoglobine konnten nicht nachgewiesen werden, der Pyridoxin-Versuch verlief negativ, die Eisenresorption war 5% in 4 Tagen, also stark herabgesetzt. Die Untersuchung der Porphyrinvorstufen ergab nun für alle Vorstufen deutlich herabgesetzte Werte. Es war also sowohl das Protoporphyrin wie das Koproporphyrin, das Porphobilinogen wie die Amino-Laevulinsäure vermindert. Dagegen fanden wir im Harn eine sehr gesteigerte Ausscheidung von Alpha-amino-beta-keto-Adipinsäure. Der Befund ist absolut gesichert. Auch die Alpha-keto-Glutarsäure war deutlich vermehrt.

Wir dürfen also in diesem Fall wohl eine Fermentblokkierung vor der Bildung der Delta-amino-Laevulinsäure mit konsekutiver Anhäufung der entsprechenden Vorstufen mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen. Die Sache ist um so merkwürdiger, als die Alpha-amino-beta-keto-Adipinsäure in vitro spontan in die Delta-amino-Laevulinsäure übergeht. Im Organismus scheinen aber alle Umwandlungen über Fermente zu laufen und die Substanzen in gebundener Form vorzuliegen. Nur dadurch laufen die Stoffwechselvorgänge im Organismus in kontrollierter Form ab.

Ich habe bereits erwähnt, daß bei Neoplasien, also bei K a n z e r i s i e r u n g d e r Z e l l e n, frühzeitig Fermentdefekte auftreten können. Deshalb finden wir bei Erythroleukämien nicht selten eine typisch sideroachrestische Störung, wie sie der folgende Fall zeigt.

Es handelt sich um eine 59j. Hausfrau, die sich seit ½ Jahr schlapp und müde fühlt. Es wurde vom behandelnden Arzt eine Panmyelopathie festgestellt und mit Decortin behandelt, was aber keine Besserung brachte. Sie litt zeitweise an Nasenbluten und blauen Flecken. Eine Schwester starb vor 1 Jahr an Leukämie. Sonst keine Blutkrankheiten in der Familie. Die adipöse Patientin zeigte normale Organbefunde, insbesondere waren Leber und Milz nicht vergrößert. Das Hämoglobin lag zwischen 10 und 12 g%,

Erythrozyten 3,5 Mill., F. I: 33 γ/γ. Im Ausstrich teils hypochrome, teils normochrome Zellen. (Partielle Hypochromie). Thrombo. 45 000, Leuko. 1700, davon 1% Jgd., 4% Stab., 20% Segment, 18% Mono, 55% Lympho, 2% Normoblasten. Blk. Senkung 39/75. Pyridoxintest normal. *Coombs*-Test ∅. Leukozytenphosphatase 82 (erhöht). Das Knochenmark war sehr zellreich mit starker Vermehrung der erythropoetischen Vorstufen: 115 Rote auf 100 Weiße. Unter den roten Vorstufen zahlreiche Megaloblasten-ähnliche Zellen. Häufig Kernabsprengungen, Nebenkerne. Der Befund sieht perniziosa-ähnlich aus, *Schilling*-Test jedoch negativ. Freie HCl im Magen. Die Eiseneinbaurate in die Erythrozyten war stark gestört. Nur 33% am 8. Tag. Der Plasma-Eisen-turnover an der oberen Normgrenze. Die Eisenbindungskapazität war total 270, manifest 252, also stark erhöhtes Serum-Eisen bei normaler totaler Bindungskapazität. Mittlere Lebensdauer der Erythrozyten etwas verkürzt, T/2 21 (mit Chrom 51). Die Porphyrinstoffwechselbefunde ergaben einen außerordentlich hohen Gehalt an Protoporphyrin in den Erythrozyten (990 γ) und eine enorme Vermehrung des Porphobilinogens, 9450 γ in 24 Std. Dagegen war die Delta-Amino-Laevulinsäure leicht vermindert.

Es liegt also offenbar hier eine Synthesestörung, vor allem an zwei Stellen vor, nämlich bei der Umwandlung des Porphobilinogens in Uro- oder Koproporphyrinvorstufen und ein gestörter Eiseneinbau in das Protoporphyrin. Wir dürfen also wohl eine Schädigung der Porphobilinogendesaminase und des *Goldberg*-Ferments annehmen. Die Betrachtung der sideroachrestischen Anämien führte uns zu dem Problem der Panmyelopathien, da ja die erworbenen sideroachrestischen Anämien sehr stark in diesen großen Formenkreis hineingehören. Die schwersten Störungen der Hb-Synthese fanden wir bei den **essentiellen Panmyelopathien**. Es sind das jene in ihrem Wesen noch so ungeklärten Anämieformen, bei welchen das gesamte Knochenmark in seiner Gesamtfunktion hochgradig lädiert ist, so daß in der Peripherie Erythropenie, Leukopenie und Thrombopenie resultiert. In den Knochen findet man entweder ein sehr zellarmes, teilweise verödetes Mark, oder aber ein sehr zellreiches, voll mit unreifen Vorstufen, die offenbar nicht ausreifen können. Das sieht schon — vom Morphologischen her gesehen — nach Fermentblockaden aus. In dem folgenden Bild (Abb. 7) sieht man nun die Störungen der Hb-Synthese anhand von 4 Fällen, welche alle

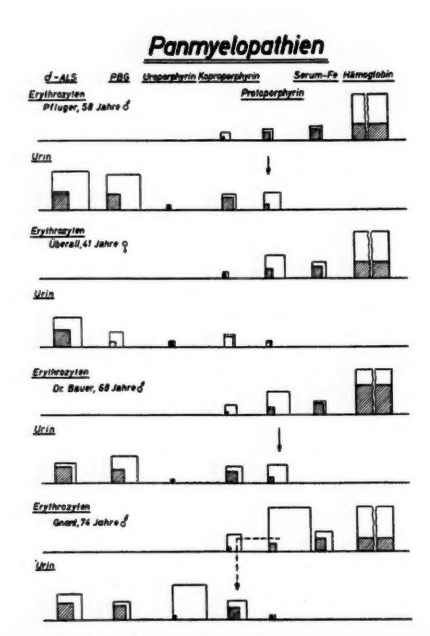


Abb. 7: Ergebnisse der Eisen- und Porphyrinanalysen bei 4 Fällen von aplastischer Anämie.

Typen der Synthesestörung repräsentieren, die wir bisher bei Panmyelopathien gefunden haben. In allen diesen Fällen ist das Eisen im Plasma vermehrt sowie das Protoporphyrin der Erythrozyten erhöht. Es liegt also eine Eiseneinbaustörung vor, wahrscheinlich eine Aktivitätsverminderung des *Goldberg*-Ferments. Im Gegensatz zum Eisenmangel und zur Bleianämie sehen wir aber hier bei zwei Fällen ein direktes Überfließen des angestauten Protoporphyrins in den Harn. Vielleicht ist dies Ausdruck einer sogenannten ineffektiven Erythropoese, bei welcher neugebildete Normoblasten und Retikulozyten sofort wieder zerfallen. Dann müßte das in den Zellen enthaltene Protoporphyrin frei werden und im Harn erscheinen. In zwei anderen Fällen kommt es — wie bei Eisenmangelanämien — zu einer gesteigerten Koproporphyrinausscheidung. Das Erythrozytenkoproporphyrin ist ebenfalls in allen Fällen vermehrt. Dies ist vielleicht als Rückstau aufzufassen. Bei den unteren Vorstufen ist im Harn fast immer auch die Delta-amino-Laevulinsäure vermehrt, im Fall 2 ist die Störung besonders ausgesprochen und zeigt, daß das nächste Glied, nämlich das Porphobilinogen sehr stark vermindert ist. Das weist eindeutig auf eine schwere Aktivitätsverminderung der ALAD wie bei der Bleivergiftung hin. Wir können also die Hämsynthesestörung in diesem Fall als eine Störung nach dem Bleityp bezeichnen. Im Fall 3 liegt dagegen eine starke Vermehrung des Porphobilinogens vor. Hier scheint der Übergang in die Porphyrin-Ringbildung gestört, und wir wollen deshalb diese Störung den Porphobilinogentyp nennen. Dieser Fall 3 ist aber noch in anderer Hinsicht interessant. Der Patient hat 10 Jahre lang wegen einer bestehenden Kolitis Sulfonamide eingenommen. Wir haben einen Gesamtverbrauch von 3,2 kg errechnet! Nun sind Sulfonamide als Gifte bekannt, welche eine gesteigerte Porphyrinausscheidung herbeiführten. Auch wissen wir, daß Sulfonamide verschiedene Fermente blokkieren. Es erscheint uns deshalb sehr wahrscheinlich, daß die Störungen in der Hämsynthese auf Fermentblockaden durch den ungeheuren Sulfonamidmißbrauch des Patienten zurückzuführen ist, den der Patient seit 10 Jahren getrieben hat. Wir möchten dieser Frage noch weiter experimentell nachgehen. Es wirft vielleicht einiges Licht auf die Entstehung auch der essentiellen Panmyelopathien. Es ist zu vermuten, daß die von uns nachgewiesenen Fermentstörungen nur einen Teil umfassen und viele andere Fermente geschädigt sind, welche auch die Bildung der weißen Blutzellen und Blutplättchen hemmen. Doch ist es noch zu früh, darüber mehr zu sagen.

In dem Sulfonamidfall „Bauer“ sowie in einem weiteren, hier nicht abgebildeten Falle, haben wir auch die Knochenmarksporphyrine untersucht. Auch hierbei tritt die Vermehrung des Protoporphyrins, aber auch des Koproporphyrins und des Uroporphyrins sehr in Erscheinung, was vielleicht nur als Ausdruck der Rückstauung, vielleicht aber auch als Fermentblockade zu deuten ist. Besonders interessant ist der letzte Fall der Abb. 7. Er zeigt eine enorme Vermehrung von Protoporphyrin und wohl durch Rückstau auch eine Vermehrung von Koproporphyrin, vor allem aber war eine außerordentliche Menge von Uroporphyrin im Harn, das wir sonst nur in ganz geringen Mengen finden. Die genaue Aufschlüsselung der Isomeren ergab überraschenderweise eine Vermehrung von Uroporphyrin I. Der Fall verhielt sich also wie eine erythroblastische Porphyrie, jedoch waren die Mengen nicht ganz so groß, und sicherlich lag keine kongenitale Erkrankung vor. Man muß hier vielleicht annehmen, daß das allerdings noch fragliche Ferment, welches die Porphyrin-

synthese in der Richtung der dritten Isomerenreihe leitet (Isomerase), hier geschädigt ist, so daß es zu einer spontanen Vermehrung von Uroporphyrin I kommt. Das wäre eine auch theoretisch sehr interessante Störung.

Man sieht also, welche Fülle von pathologischen Störungen wir bei den Panmyelopathien im Porphyrinstoffwechsel finden. Fast jeder Fall stellt ein neues Problem dar, und ich bin überzeugt, daß in Zukunft gerade die Erforschung der Panmyelopathien eine Fundgrube für die Entdeckung von Fermentstörungen ist. Es ist sehr naheliegend, anzunehmen, daß dieses bisher ätiologisch gänzlich ungeklärte Zustandekommen der Panmyelopathien auf den verschiedensten schweren Fermentschädigungen des Knochenmarks beruht. Dies gäbe eine neue Auffassung der Ätiologie der Panmyelopathien.

Zum Schluß sei noch auf die **Infektanämien** eingegangen (Abb. 8). Wie bekannt, ist hierbei gesetzmäßig das Serum-

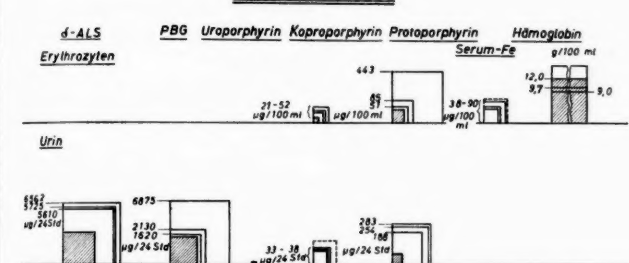


Abb. 8: Eisen- und Porphyrinanalysen bei 3 Fällen von Infektanämie.

Eisen erniedrigt. Trotzdem kann mit Eisenzufuhr keine Besserung herbeigeführt werden, weil das Eisen nach unserer Meinung gesteigert in das RES abwandert, wo es wahrscheinlich eine Schutzfunktion gegen Toxine übernimmt. Genau wie bei den Eisenmangelanämien kommt es hierbei zu einer starken Vermehrung des Protoporphyrins und vielleicht als Rückstau auch zur Vermehrung des Koproporphyrins. In allen drei Fällen von Infektanämie finden wir aber auch ein vermehrtes Überfließen des Protoporphyrins in den Harn, während das Koproporphyrin im Harn vermindert ist. Hier liegt ein grundsätzlich anderes Verhalten wie bei der Eisenmangelanämie vor, das vorerst noch nicht erklärt werden kann. Unsere Fälle zeigen aber auch eine starke Vermehrung der tieferen Vorstufen, nämlich der Amino-Laevulinsäure und des Porphobilinogens. Wahrscheinlich liegt eine Störung der Porphobilinogendesaminase vor, welche die Synthese des Porphobilinogens zum Protoporphyrin bewirkt. Jedenfalls zeigen diese Analysen, daß auch beim Infekt schwere Störungen der Hämsynthese vorkommen. Das erklärt uns, warum auch eine hochgetriebene Eisentherapie zu keinem Erfolg führt. Die Infektanämie ist eine sehr komplexe Störung, die sich etwa aus folgenden Teilstörungen zusammensetzt (Tab. 3).

Tabelle 3

Pathogenese der Infektanämie

1. Verkürzte Lebensdauer der Ery: Statt 120 Tage z. B. 60 Tage.
2. Abwanderung des Fe ins RES u. an den Entzündungsherd (Serumeisensenkung: statt 120 γ z. B. 60 γ).
3. Gestörte Ery-Neubildung — verminderter Fe-Einbau (statt 90% z. B. 50%).
4. Gestörte Hb-Synthese — gesteigerte Ausscheidung von Porphyrin u. Porphyrinvorstufen.

Komplexer Mechanismus — deshalb therapiefraktär.
Therapie: Beseitigung des Infekts.

Die Behandlung kann deshalb nur darin bestehen, den Infekt zu beseitigen. Alles andere Vorgehen ist nutzlos.

Ich glaube, daß die Betrachtung des Porphyrinstoffwechsels bei Anämien zu wesentlich neuen Erkenntnissen führt. Die dargelegten ersten Befunde mögen das zeigen. Es ist auf diesem weiten Felde noch viel Arbeit zu leisten, und wir hoffen, daß sich daran möglichst viele Forscher beteiligen, damit wir zu einer vollkommenen Klärung der Synthesestörungen bei diesen Blutkrankheiten kommen und auf der Grundlage dieser Erkenntnis auch einmal helfen können, wie wir das jetzt schon bei den durch B_6-Mangel hervorgerufenen Störungen können*).

*) Aussprachebemerkungen s. S. 883.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. L. Heilmeyer u. Dr. med. R. Clotten, Med. Univ.-Klinik Freiburg i. Br., Hugstetter Str. 55.

DK 616.155.194 : 547.979.733

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. (Dir.: Prof. Dr. med. *F. Hoff*)

Diurese, Antidiurese und antidiuretisches Hormon

von R. HEINTZ

(Schluß)

III. Die physiologischen Funktionsprüfungen der Osmoregulation

Bei gesunden Menschen steht die renale Wasserausscheidung nahezu ausschließlich unter der Kontrolle des Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-Systems.

Das Zusammenspiel der verschiedenen Glieder des Osmoregulationssystems läßt sich am besten am Beispiel eines Wasserversuches nach *Volhard* zeigen. In der Abb. 3 ist der osmotische Druck des Plasmas und die halbstündliche Urinausscheidung sowie die antidiuretische Aktivität des Plasmas während eines Wasserversuches wiedergegeben. Das Plasma des gesunden Menschen im ausgeglichenen Hydratationszustand zeigt eine antidiuretische Wirkung, wenn es einer Ratte, die sich im Zustand der Wasserdiurese befindet, intravenös injiziert wird. Die Harntropfenfolge aus der Rattenblase verlangsamt sich deutlich. Dieser Effekt des Plasmas ist sehr wahrscheinlich auf seinen ADH-Gehalt zurückzuführen (52, 53, 54, 55). Das Plasma derselben Versuchsperson zeigt keinen antidiuretischen Effekt ½—2 Stunden nach der Belastung mit 1500 Milliliter Wasser auf dem Höhepunkt der Diurese, wohl aber wieder nach 3 Stunden, wenn die Diurese bereits deutlich zurückgeht.

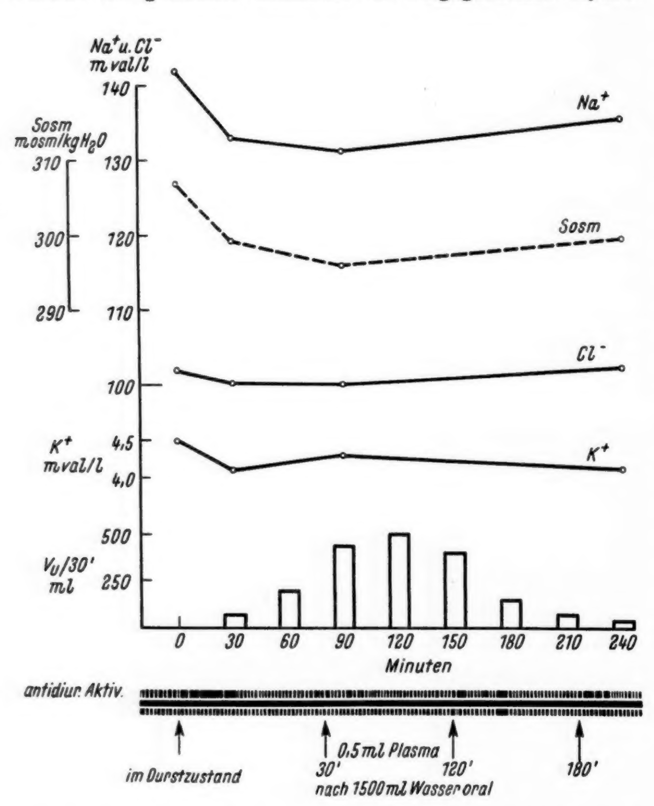


Abb. 3: Das Halbstunden-Harnvolumen und die Änderungen des osmotischen Druckes (Sosm) und der Na^+-, K - und Cl^--Konzentrationen im Serum (mval/l) während eines Wasserversuches nach *Volhard*. (1500 ml Tee von 0—30' getrunken.) VU = Harnvolumen in ml.
Unten ein Kymographionstreifen von der Prüfung der antidiuretischen Aktivität (ADH-Gehalt?) menschlichen Plasmas an der Ratte im Verlauf des Wasserversuches. Obere Markierung: Harntropfenfolge aus der Blase der gewässerten Ratte, untere Markierung: Zeit in Minuten. Vor dem Wasserversuch deutliche antidiuretische Wirkung des Plasmas (Proband scheidet geringe Harnmengen aus), nach Trinken von 1500 ml dünnen Tees 30' bzw. 120' später stark verminderte antidiuretische Wirkung des Plasmas (Proband hat ein großes Harnvolumen), nach 180' wieder verstärkte antidiuretische Plasmawirkung (Harnmenge des Probanden nimmt ab).

Die Verdünnung des Plasmas nach der Wasserbelastung bewirkt eine Abnahme des osmotischen Drucks. Die Verminderung der Osmolalität ist wahrscheinlich der adäquate Stimulus für die Hemmung der ADH-Ausschüttung aus dem Hypophysenhinterlappen. Die hieraus resultierende Verminderung des ADH-Gehaltes im Plasma führt zu einer Einschränkung der Wasserrückdiffusion in den distalen Tubuli und in den Sammelröhren. Das Harnvolumen wird größer. Es ergibt sich daraus, daß der *Volhard*sche Wasser- und Konzentrationsversuch einen Test für die Reaktionsfähigkeit des Osmoregulationssystems bzw. als Nierenfunktionsprobe einen Test für die Epithelien der distalen Tubuli und Sammelröhren darstellt. Es wird die Ansprechbarkeit dieser Nephron-Abschnitte auf ADH-Anstieg bzw. ADH-Abfall im Plasma geprüft, und es wird in der Praxis daraus auf ihre allgemeine Funktionsfähigkeit geschlossen.

Eine extreme Form der renal bedingten Konzentrationsschwäche ist der ADH-resistente, **nephrogene Diabetes insipidus.** Es handelt sich um eine angeborene oder erworbene Resistenz der Nieren gegenüber ADH. Ein ADH-Mangel liegt nicht vor. Die Patienten scheiden täglich mehrere Liter Harn mit einem spezifischen Gewicht von 1002—1010 aus. Im Gegensatz zum hormonal bedingten Diabetes insipidus wird durch ADH-Gaben weder die Harnmenge vermindert noch die Harnkonzentration gesteigert. Zur Prüfung verabreicht man am besten 2,5 E Pitressin i.m. oder 100 mE i.v. innerhalb 20 Sekunden mit anschließender Infusion von 5 mE/min Pitressin über 1 Stunde intravenös.

Die angeborene, hereditäre Form des nephrogenen Diabetes insipidus ist selten (24, 28). Es wurde bisher dabei kein pathologisches morphologisches Substrat an den Nieren gefunden. Als Ursache wird daher ein kongenitaler Enzymdefekt der Tubuluszellen diskutiert, ohne daß man darüber Sicheres weiß. Zahlreicher sind die Fälle von erworbenem nephrogenem Diabetes insipidus. Er wird anscheinend vorwiegend bei selektiver Schädigung der distalen Tubuli und der Sammelröhren beobachtet, so bei chronischer Pyelonephritis, bei hydronephrotischen Nieren, bei lokalisierter Amyloidablagerung um die Sammelröhren und ähnlichem (23, 80). Auch im Regenerationsstadium nach akuten tubulären Nephropathien (akute

Nephrose) kann eine temporäre ADH-Resistenz beobachtet werden (51).

Schließlich steht man nicht selten am Krankenbett vor der Aufgabe, vom dienzephal-hypophysären Diabetes insipidus und vom nephrogenen Diabetes insipidus die **psychogene Polydipsie** (Potomanie) abzugrenzen. Bei dieser Störung besteht weder ein ADH-Mangel noch eine verminderte Ansprechbarkeit der Nierentubuli auf ADH. Am einfachsten kann zur Diagnose der Konzentrationsversuch dienen, der bei psychogener Polydipsie meistens eine gute Konzentrationsfähigkeit zeigt. Häufig kann man sich jedoch bei den Patienten mit ihrer manchmal neurotischen oder hysterischen Verhaltensweise nicht auf die Einhaltung des Trinkverbotes verlassen. Sicherer ist dann vielleicht folgende Prüfung in Anlehnung an die Methode von *Carter* und *Robbins:*

Die Patienten dürfen mindestens 2 Stunden nichts trinken. Am Ende der Durstperiode wird ein Blasenkatheter gelegt. Anschließend müssen die Patienten 20 ml Wasser/kg Körpergewicht innerhalb von einer Stunde trinken. Von Beginn des Trinkens an wird der Harn in 15minütigen Perioden gesammelt. Spezifisches Gewicht oder noch besser die Osmolalität der Harnproben wird genau bestimmt. Sobald das Harnminutenvolumen 5 ml/min übersteigt, gibt man 45 Minuten lang pro Minute und pro Kilogramm Körpergewicht 0,25 ml einer 2,5%igen NaCl-Lösung intravenös. Die Erhöhung der Plasmaosmolalität durch die hypertonische Kochsalzlösung führt zu einer vermehrten ADH-Ausschüttung. Ungefähr 20 Min. nach Beginn der Infusion tritt dann bei normal funktionierendem Osmoregulationssystem eine Verminderung des Harnminutenvolumens und ein Anstieg der Harnkonzentration auf. Die psychogene Polydipsie zeigt in den meisten Fällen eine normale Reaktion. Bleibt sie aus, so wird man mit Wahrscheinlichkeit das Vorliegen eines dienzephal-hypophysären Diabetes insipidus oder eines nephrogenen Diabetes insipidus annehmen können. Zu ihrer Unterscheidung kann man den oben angegebenen Pitressintest anschließen. Bei echtem Diabetes insipidus wird darauf eine Harnkonzentration eintreten, während sie bei nephrogenem Diabetes insipidus ausbleibt. Allerdings findet man auch manchmal bei psychogener Polydipsie eine verminderte renale Konzentrationsfähigkeit *(de Wardener)*. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Diese Fälle bereiten erhebliche differentaldiagnostische Schwierigkeiten (Tab. 1).

Tabelle 1

Verhalten der Harnkonzentration (spez. Gew.) bei dienzephal-hypophysärem Diabetes insipidus, nephrogenem Diabetes insipidus und psychogener Polydipsie unter den verschiedenen Funktionsprüfungen. Näheres s. Text.

	Konzentrationsversuch	NaCl-Infusion i.v.	ADH-Injektion
hypophysär-dienzephaler Diabetes insipidus	unter 1010	unter 1010	über 1020
nephrogener Diabetes insipidus	unter 1010	unter 1010	unter 1010
psychogene Polydipsie	1025—1030 (manchmal niedriger) <1020 <1010	über 1020 (manchmal niedriger) <1020 <1010	über 1020 (manchmal niedriger) <1020 <1010

IV. Neuro-humorale Beeinflussung der ADH-Sekretion

Die durch Wasseraufnahme bzw. Aufnahme von osmotischer Substanz bewirkte Änderung des Wassergehaltes und des osmotischen Druckes im Plasma ist der wichtigste physiologische Regulationsfaktor für die ADH-Ausschüttung aus dem Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappen-System. Daneben gibt es jedoch noch verschiedene andere pathophysiologische und pharmakologische Stimuli, welche die ADH-Produktion fördern oder hemmen. Sie können auf zwei Wegen die ADH-Sekretion beeinflussen. Einmal ist es möglich, daß sie direkt an den Zentren des Hypothalamus angreifen, welche die Diurese regulieren. Zum anderen können sie Impulse, die vom Großhirn auf die hypothalamischen Zentren ausgeübt werden, fördern oder hemmen. Alle diese Einflüsse kommen jedoch von außerhalb des Funktionskreises „Osmoregulation", unterliegen nicht der Selbstregulation und sind daher mehr oder weniger als Störfaktoren anzusehen (Abb. 1)*).

a) Stimulierung der ADH-Sekretion und Diuresehemmung

Verschiedene Untersucher haben im Tierversuch festgestellt, daß sowohl physischer **Schmerz und somatisches Trauma** wie auch akute **emotionale Reize** (Schreck, Angst, Wut) eine Verminderung der Harnabsonderung bewirken können (3, 75, 76, 92). *Verney* beschrieb diese Diureseform als ADH-Antidiurese. Darüber hinaus konnte *Marx* (73) bei hypnotisierten Versuchspersonen zeigen, daß sich durch eine Angstsuggestion eine typische ADH-Antidiurese mit Absinken der Harnmenge und starkem Anstieg des spezifischen Gewichtes im Harn hervorrufen läßt. Änderungen des osmotischen Druckes im Plasma wirken dabei nicht als Initialprozeß. Weiterhin ist es eine allgemeine ärztliche Erfahrung, daß die Harnausscheidung häufig während und nach Belastungssituationen wie akutes Fieber, Operationen, Traumen, orthostatischer Kollaps, Luftenzephalographie, Elektroschock usw. vermindert ist. Die Verminderung der Harnausscheidung nach solchen Einwirkungen dauert in der Regel nicht länger als 24—36 Stunden und ist abhängig von der Dauer und der Stärke der Irritation. Die meisten Untersucher führen die Harnverminderung bei den vorgenannten Zuständen auf eine Steigerung der ADH-Ausschüttung zurück. Allerdings stützt sich in vielen Fällen diese Annahme nur auf Indizien (18, 39, 45, 55, 64, 69, 74, 88).

Die Harnverminderung während oder kurze Zeit nach den oben genannten Belastungen fällt in den gleichen Zeitraum, in welchen nach verschiedenen unspezifischen Reizen eine Reihe vegetativer Reaktionen des Organismus beobachtet werden kann. Dazu gehören in einer ersten, einige Stunden dauernden Phase Leukozytenanstieg nach manchmal vorhergehendem kurzem Abfall, Anstieg des Gesamtstoffwechsels, des Blutzuckers, der Retikulozyten u. a., in einer unmittelbar anschließenden zweiten Phase finden sich Leukozytenabfall, Abfall des Gesamtstoffwechsels, des Blutzuckers, der Retikulozyten usw. In der ersten Phase des Reaktionsablaufes finden sich vorwiegend sympathikotone bzw. ergotrope und in der zweiten Phase vorwiegend vagotone bzw. trophotrope Reaktionen. *F. Hoff* (60) hat bereits vor mehr als 30 Jahren den Ablauf dieser vielfältigen vegetativen Reaktion untersucht und ihre Gesetzmäßigkeit unter den verschiedensten physiologischen und pathologischen Reizen erkannt.

Die Diuresehemmung wird in der Regel zu Beginn oder während der ersten Phase beobachtet. Sie geht wahrscheinlich dem Gehalt des Plasmas an ADH parallel. *Heintz* und *Chang Su Ahn* haben das Plasma von Patienten kurz vor und 2- bis 3mal in 2stündlichen Intervallen nach **Luftenzephalographie, Operationen** und akutem artifiziellem Fieber untersucht. Es fand sich übereinstimmend in allen Gruppen unter der Einwirkung einer Enzephalographie, einer Operation oder eines Fieberschubes regelmäßig ein Anstieg der antidiuretischen

*) Die Abb. befindet sich im ersten Teil des Artikels in Nr. 15, S. 801.

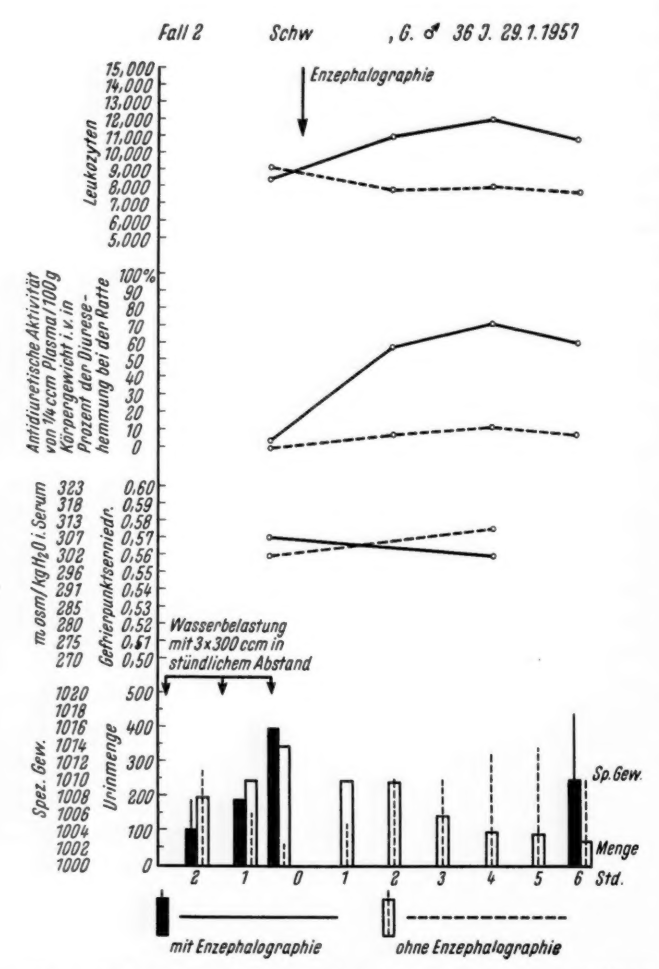


Abb. 4: Wirkung einer Luftenzephalographie auf die Harnausscheidung, Plasmaosmolalität, antidiuretische Aktivität des Plasmas und die Leukozytenzahl. Die Untersuchungen „ohne Enzephalographie" wurden einige Tage später vorgenommen. Harnmenge = Säulen, Vertikalstriche = spez. Harngewicht. Nähere Erläuterungen s. Text.

Aktivität des Plasmas. Der osmotische Druck im Plasma veränderte sich bei den Patienten nicht. Ein Fall kann als Beispiel angeführt werden (Abb. 4). Die antidiuretische Aktivität, ausgedrückt als Hemmeffekt auf die Rattendiurese, steigt nach der Belastung deutlich an.

Dagegen fand sich bei Patienten mit Diabetes insipidus kein oder nur ein ganz geringer Anstieg der antidiuretischen Aktivität nach einer Enzephalographie oder bei Fieber. Wahrscheinlich beruht also der Anstieg der antidiuretischen Aktivität und der dadurch bewirkte Rückgang der Harnsekretion auf einer Zunahme des ADH im Plasma. Auch *Friedberg* und *Vorherr* haben während und kurz nach Operationen eine erhöhte antidiuretische Wirkung des Plasmas festgestellt, die wahrscheinlich auf einen ADH-Anstieg zurückzuführen ist, jedoch 2½ Stunden nach der Operation schon nicht mehr nachzuweisen war.

Die Änderung des ADH-Gehaltes nach Enzephalographie, Operation usw. tritt anscheinend unabhängig von Schwankungen des osmotischen Drucks auf. Die Frage bleibt jedoch unbeantwortet, wodurch bei den genannten Zuständen eine vermehrte ADH-Produktion angeregt wird. Man kann nur vermuten, daß vielleicht durch den lokalen zentralnervösen Reiz der Luftenzephalographie, ähnlich wie im Tierversuch nach elektrischer Reizung bestimmter Hypothalamusareale (2a, 65a), eine Stimulierung des Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappen-Systems erfolgt. Damit wäre jedoch noch nicht erklärt, auf welchem Wege dieses System durch gehirnferne Reize, z. B. Operation oder Trauma an Rumpf und Gliedmaßen, zur vermehrten ADH-Ausschüttung angeregt wird.

An dieser Stelle wäre jedoch zu erwähnen, daß bekannte körpereigene Substanzen, wie Acetylcholin (1), Adrenalin (92), ATP (29) und Ferritin (5), wahrscheinlich die Ausschüttung von ADH fördern. Vielleicht dient einer dieser Stoffe als physiologischer Überträger der Freisetzungsimpulse für ADH unter den oben genannten unspezifischen Reizen.

Klinisch ist die mögliche Stimulierung der ADH-Ausschüttung durch einige **Medikamente** von besonderem Interesse. Sie führen zu einem sekundären antidiuretischen Effekt. Hier sind insbesondere Äther (15, 37, 46, 71), Barbitursäure (13, 15, 41), Morphium und andere Opiumderivate (12, 14, 30, 38, 40) zu nennen. Allerdings nehmen einige Untersucher an, der Rückgang der Harnmenge nach Opiaten sei eher auf eine Verminderung des Nierenblutstromes und des Glomerulusfiltrates als auf eine vermehrte Freisetzung von ADH zurückzuführen (17, 27, 41, 78). Hier ist jedoch zu berücksichtigen, daß ein großer Teil dieser Beobachtungen im Tierexperiment gemacht wurde. Die Übertragung der Befunde auf den Menschen ist daher nicht ohne Einschränkung möglich. So ist in der Klinik bei ödematösen Herzkranken die manchmal „diuresefördernde" Wirkung einer Morphium- oder Barbitursäuregabe bekannt (63). In solchen Fällen überwiegt wahrscheinlich die diuretische Wirkung der Ruhigstellung und der verbesserten Kreislaufökonomie den antidiuretischen Effekt der Hypnotika und Sedativa.

Auch Nikotin wirkt wahrscheinlich über die Freisetzung von ADH antidiuretisch (22, 95). Bei Nichtrauchern genügt bereits das Rauchen einer Zigarette, um eine Diuresehemmung hervorzurufen. Bei hypophysektomierten Tieren und bei Menschen mit Diabetes insipidus wirkt Nikotin nicht antidiuretisch. Ein ähnlich diuresehemmender Effekt wie durch das Rauchen von 1—2 Zigaretten wird beim Menschen durch die subkutane Injektion von 0,8—1,5 mg reinen Nikotins hervorgerufen. Beim Rauchen einer Zigarette werden etwa 0,66—1,2 mg Nikotin inhaliert. Unter Benutzung der diuresehemmenden Wirkung des intravenös verabreichten Nikotins bei anatomisch intaktem Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-System ist ein Test zur Abgrenzung des echten Diabetes insipidus von der psychogenen Polydipsie angegeben worden (26, 70).

b) Hemmung der ADH-Sekretion mit Diuresesteigerung

Verschiedene Befunde sprechen dafür, daß der bekannte Anstieg der Harnmenge nach Alkoholaufnahme durch eine Verminderung der ADH-Produktion bewirkt sein könnte. Keineswegs ist jedoch die Diuresesteigerung nach Alkoholgenuß allein auf die häufig damit verbundene hohe Flüssigkeitszufuhr zurückzuführen. Auch der Alkohol per se wirkt diuretisch (15, 33, 87). Bei intravenöser Verabreichung benötigt man nur $^{1}/_{5}$, bei intrakarotidaler nur $^{1}/_{10}$ der peroralen Menge zur Erzielung des gleichen diuretischen Effektes. Aus Abb. 5 ist zu ersehen, wie die Urinausscheidung nach Aufnahme von relativ wenigen Kubikzentimetern eines hochprozentigen alkoholischen Getränks ansteigt. Der Anstieg ist höher, als es der Flüssigkeitsaufnahme entspricht.

Auch die Steigerung der Urinausscheidung nach CO_2-Inhalation (5—7%) und nach Kälteeinwirkung (Kältediurese [4]) wird auf eine Hemmung der ADH-Sekretion zurückgeführt.

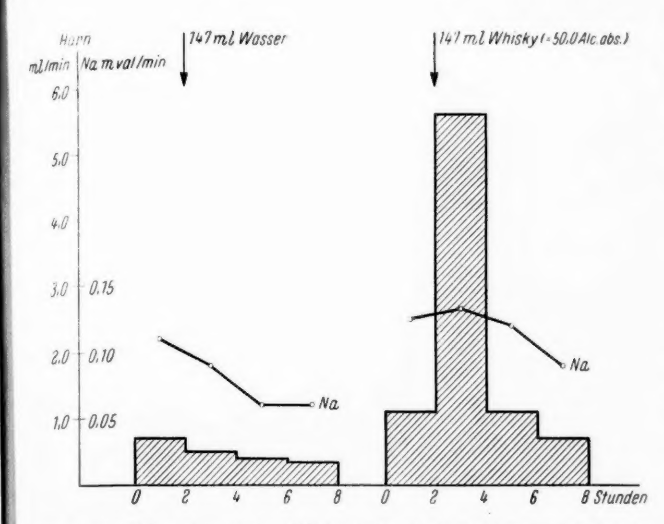


Abb. 5: Deutlicher diuretischer Effekt eines alkoholhaltigen Getränkes im Vergleich zur gleichen Menge Wasser bei derselben Versuchsperson. Nach Alkohol Wasserdiurese wie unter verminderter ADH-Wirkung: Zunahme des Harnvolumens ohne Steigerung der Natriumausscheidung (n. *Strauss* u. *Mitarb.*, 87).

Das gleiche gilt für die Polyurie durch **zentralnervöse oder psychische Einflüsse.** Hier ist zunächst die „flüchtige funktionelle Miniaturform" (*F. Hoff* [61]) des Diabetes insipidus zu nennen. Es handelt sich um akut ausgelöste Polyurien im Zusammenhang mit Aufregungen, Gemütsbewegungen, einem Migräneanfall oder Hirntrauma. Die Pathogenese dieser Polyurien bedarf noch weiterer Untersuchungen. Eindrucksvoll sind die Beobachtungen von *Marx* (73), der beim Menschen in der Hypnose durch eine Trinksuggestion („er bekomme jetzt reichlich kühles Wasser") eine typische Wasserdiurese wie bei vermindertem ADH-Gehalt im Plasma bzw. wie nach einem Wasserstoß erzielen konnte. Auch bei Hunden gelang es ihm, durch eine Scheintränkung unter Ausnützung bedingter Reflexe eine Wasserdiurese hervorzurufen (72).

Schließlich müssen hier auch Untersuchungsergebnisse erwähnt werden, die an eine Beteiligung des ADH an der Regulation und Konstanterhaltung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens denken lassen. So wird die Zunahme der Urinmenge nach Vergrößerung des Blutvolumens von einigen Untersuchern auf eine Verminderung der ADH-Ausschüttung zurückgeführt. Zur Erklärung wurden Volumrezeptoren im Kreislaufsystem postuliert. Im Tierexperiment ergab sich der Hinweis, daß solche Rezeptoren eventuell im Gefäßsystem innerhalb des Thorax gelegen sein könnten (43, 44, 57). *Gauer* und *Henry* äußerten die Hypothese, die Diurese bzw. die Antidiurese zur Regulation des Blutvolumens würde über Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof und von dort ausgehenden Impulsen auf das Hypophysenhinterlappen-Zwischenhirn-System bewirkt. Die Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, daß es sich bei der Diurese nach Vorhofsdehnung (Unterdruckatmung) anscheinend um eine Wasserdiurese handelt, wie sie nur nach Verminderung des antidiuretischen Hormones im Plasma beobachtet wird (77). Andererseits macht es eine Reihe von Untersuchungen wahrscheinlich, daß die Aldosteron-Sekretion durch Volumrezeptoren beeinflußt wird und daß somit auch von dieser Seite Veränderungen der Diurese über die renale Natriumausscheidung hervorgerufen werden können (6, 7, 35, 36). Es wird auch erörtert, daß die ADH-Ausschüttung mit Vermehrung oder Verminderung der renalen Wasserausscheidung zur Konstanterhaltung des osmotischen Druckes im Plasma den Änderungen der Aldosteron-Sekretion mit verminderter oder vermehrter renaler Natriumausscheidung subordiniert sein könnte (34, 68, 84). Damit stünde das ADH nur sekundär im Dienste der zum Teil durch das Aldosteron bewerkstelligten Volumregulation der Körperflüssigkeiten. An dieser Stelle erhebt sich die Frage nach der möglichen Rolle des ADH in der Ödempathogenese.

V. Ödembildung und antidiuretisches Hormon

Gegenüber dem physiologischen Zustand ist unter pathologischen Verhältnissen mit allgemeiner Wasserretention die Regulation der renalen Wasserausscheidung bedeutend unübersichtlicher. Von vornherein ist zu sagen, daß sich Vermutungen, die dem ADH eine Bedeutung für die Wasserretention bei Ödemkrankheiten zumessen wollten, nicht bestätigt haben. Insbesondere bei Leber-, Herz- und Nephroseödemen war dies erwartet worden. Zahlreiche Untersuchungen haben mit den derzeit verfügbaren biologischen und klinischen Testmethoden keine verstärkte antidiuretische Wirkung bzw. keinen erhöhten ADH-Gehalt des Plasmas bei diesen Ödemzuständen ergeben (10, 11, 20, 49, 54, 86, 97). Diese Feststellung bedeutet allerdings noch nicht, daß das gesamte Osmoregulationssystem (osmotischer Druck des Plasmas — Zwischenhirn-Hypophysenhinterlappen — Niere) normal funktioniert. So konnten wir zeigen, daß bei schwerkranken ödematösen Herz-, Leber- und Nephrosepatienten das Osmoregulationssystem vor der Niere auf Wasserzufuhr zwar normal anspricht, daß aber die Nieren auf die Änderung des ADH-Gehaltes im Plasma nicht physiologisch, d. h. mit vermehrter Wasserausscheidung und Harnverdünnung, reagieren (53, 54). Obwohl bei diesen Patienten wie bei gesunden Personen die antidiuretische Aktivität des Plasmas stark vermindert war, kam es nicht zu einer entsprechenden Zunahme des Harnvolumens mit Abnahme der Harnkonzentration. Diese Beobachtung läßt auf eine Einschränkung des Verdünnungsmechanismus im Bereich der distalen Tubuli und der Sammelröhren bei ödematösen Spätstadien der Herzinsuffizienz und der Leberzirrhose schließen. Die Störung kann dazu führen, daß die Nieren auch bei stark herabgesetztem ADH-Gehalt des Plasmas einen hochkonzentrierten Harn ausscheiden (Zwangskonzentration). Die Osmoregulation ist hierbei durch das Versagen des peripheren Gliedes, nämlich der Niere, teilweise oder vollständig außer Kraft gesetzt.

Während im vorgenannten Beispiel die Ansprechbarkeit der Nieren auf einen Abfall des ADH beeinträchtigt ist, findet sich bei schweren morphologischen Schäden des Nephrons eine verminderte Reaktion auf die Steigerung des ADH-Gehaltes im Plasma, worauf oben bereits hingewiesen wurde. In beiden Fällen kann jedenfalls die Wasserbilanz nicht mehr durch die Einwirkung des ADH auf die Nieren ausgeglichen werden. Man erkennt daraus, daß die Regulation der renalen Wasserausscheidung durch das antidiuretische Hormon unter pathologischen noch mehr als unter normalen Verhältnissen nur ein Regulationsprinzip des Wasserhaushaltes ist, dessen Gleichgewicht und dessen Störungen durch zahlreiche, z. T. noch unbekannte Faktoren beeinflußt werden.

Schrifttum: 1. Abrahams, V. C. u. Pickford, M.: J. Physiol. (Lond.), 126 (1954), S. 329—346. — 2. Andersen, B. u. Ussing, H. H.: Acta physiol. scand., 39 (1957), S. 228. — 2a. Andersson, B.: In „The Neurohypophysis", S. 131—138. London, Butterworths Scientific Publications (1957). — 3. Bachrach, D., Scultéty, S., Jáki, J. u. Korpássy, B.: Acta neuroveg., 15 (1956), S. 60—71. — 4. Bader, R. A., Eliot, J. W. and Bass, D. E.: J. appl. Physiol., 4 (1951/52), S. 649—657. — 5. Baez, S., Mazur, A. and Shorr, E.: Amer. J. Physiol., 169 (1952), S. 123—133. — 6. Bartter, F. C. and Gaun, D. S.: Circu-

lation, 21 (1960), S. 1016—1023. — 7. Bartter, F. C., Liddle, G. W., Duncan, L. E. Jr., Barber, J. K. u. Delea, C.: J. Clin. Invest., 35 (1956), S. 1306. — 8. Bargmann, W.: Klin. Wschr., 27 (1949), S. 617. — 9. Bargmann, W.: In: The Neurohypophysis. S. 11—18, Butterworths Scientific Publications London (1957). — 10. Bernstein, St. H., Weston, R. E., Ross, G., Grossmann, J., Hanenson, J. B. u. Leiter, L.: J. clin. Invest., 32 (1953), S. 422. — 11. Birchard, W. H., Prout, T. E., Williams, T. F. u. Rosenbaum, J. D.: J. Lab. clin. Med., 48 (1956), S. 26. — 12. de Bodo, R. C.: J. Pharmacol., 82 (1944), S. 74—85. — 13. de Bodo, R. C. u. Prescott, K. F.: J. Pharmacol., 85 (1945), S. 222—233. — 14. Bonsmann, M. R.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 156 (1930), S. 145. — 15. Bonsmann, M. R.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. Pharmak., 156 (1930), S. 160. — 16. Bonsmann, M. R.: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak., 161 (1931), S. 76. — 17. Bradley, S. E.: J. Clin. Invest., 28 (1949), S. 772. — 18. Brun, C., Knudsen, E. O. E. u. Raaschou, F.: Acta med. scand., 122 (1945), S. 486. — 19. v. Brunn, F.: Z. ges. exp. Med., 25 (1921), S. 170. — 20. Buchborn, E.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 953. — 21. Buchborn, E.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 717. — 22. Burn, J. H., Truelove, L. H. u. Burn, I.: Brit. med. J., 1 (1945), S. 403—406. — 23. Carone, F. A. u. Epstein, F. H.: Amer. J. Med., 29 (1960), S. 539. — 24. Carter, A. C. u. Simpkiss, M.: Lancet, 2 (1956), S. 1069. — 25. Carter, A. C. u. Robbins, J.: J. Clin. Endocr., 7 (1947), S. 753. — 26. Chaudhury, R. R. u. Joplin, G. F.: J. Endocr., 21 (1960), S. 125. — 27. Crawford, J. D. and Pinkham, B.: J. Pharmacol. exp. Therap., 113 (1955), S. 431. — 28. Dancis, J., Birningham, J. R. and Leslie, S. H.: Amer. J. Dis. Child., 75 (1948), S. 316. — 29. Dexter, D., Stoner, H. B. and Green, H. N.: J. Endocr., 11 (1954), S. 142—159. — 30. Duke, H. N., Pickford, M. and Watt, J. A.: Quart. J. exp. Physiol., 36 (1951), S. 149. — 31. van Dyke, H. B.: Rec. Progr. Horm. Res., 11 (1955), S. 37. — 32. van Dyke, H. B., Adamsons, K. Jr. u. Engel, L.: Rec. Progr. Horm. Res., 11 (1955), S. 37. — 33. van Dyke, H. B. u. Ames, R. G.: Acta endocr., 7 (1951), S. 110. — 34. Elkinton, R.: Circulation, 21 (1960), S. 1184—1192. — 35. Epstein, F. H.: Yale J. Biol. Med., 29 (1956), S. 282. — 36. Farrell, G.: Physiol. Rev., 38 (1958), S. 709. — 37. Fee, A. R.: J. Pharmacol., 34 (1928), S. 305. — 38. Fee, A. R.: J. Physiol., 68 (1929), S. 39, 44. — 39. Földi, M., Szabo, Gg. u. Zsoldos, J.: Orv. Hetil., 94 (1953), S. 68. — 40. Frey, E.: Pflügers Arch. ges. Physiol., 120 (1907), S. 66. — 41. Friedberg, V. u. Rübenach, I.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 974—980. — 42. Friedberg, V. u. Vorherr, H.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 1155. — 43. Gauer, O. H., Henry, J. P., Sieker, H. O. u. Wendt, W. E.: J. clin. Invest., 33 (1954), S. 287—296. — 44. Gauer, O. H. u. Henry, J. P.: Klin. Wschr., 34 (1956), S. 356—366. — 45. Ginsburg, M. and Brown, L. M.: In „The Neurohypophysis", S. 109—124, Butterworths Scientific Publications, London (1957). — 46. Ginsburg, M. u. Heller, H.: J. Endocr., 9 (1953), S. 274—282. — 47. Gottschalk, C. W. and Mylle, M.: Amer. J. Physiol., 196 (1959), S. 927. — 48. Gottschalk, C. W.: In „Nierensymposion", S. 111—120. Georg Thieme, Stuttgart (1960). — 49. Hanenson, I. B., Goluboff, B., Grossmann, J., Weston, R. E. u. Leiter, L.: Circulation, 13 (1956), S. 242. — 50. Hargitay, B. u. Kuhn, W.: Z. Elektrochem., 55 (1951), S. 539—558. — 51. Heintz, R., Losse, H. u. Barth, H.: Ärztl. Forsch., 7 (1953), S. 401. — 52. Heintz, R. u. Schneider, E.: Klin. Wschr., 35 (1957), S. 819. — 53. Heintz, R. u. Schneider, E.: Klin. Wschr., 38 (1960), S. 1113. — 54. Heintz, R. u. Schneider, E.: Dtsch. Arch. klin. Med., 206 (1960), S. 483. — 55. Heintz, R. u. Chang Su Ahn: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 64 (1958), S. 520. — 56. Heller, H.: Acta Endocrin. I. Intern. Congr. Endocrin. Copenhagen (1960), S. 51. — 57. Henry, J. P., Gauer, O. H. u. Reeves, J.: Circulation Res., 4 (1956), S. 85. — 58. Hild, W.: Z. Zellforsch., 40 (1954), S. 257—312. — 59. Hilger, H. H., Klümper, J. D. u. Ullrich, K. J.: Pflügers Arch. ges. Physiol., 267 (1958), S. 218. — 60. Hoff, F.: Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge. J. Springer, Berlin (1930). — 61. Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. 5. Aufl., S. 640 ff. Georg Thieme, Stuttgart (1957). — 62. Hoff, F. u. v. Linhardt, St.: Z. ges. exp. Med., 63 (1928), S. 277. — 63. Hopmann, R.: Z. klin. Med., 107 (1928), S. 582. — 64. Klaus, D., Striepecke, W. u. Wenzel, E.: Z. Ges. Inn. Med., 11 (1956), S. 874. — 65. Koeford-Johnson, V. u. Ussing, H. H.: Acta physiol. scand., 28 (1953), S. 60. — 65a. Koella, W.: Helvet. Physiol. Acta, 7 (1949), S. 498. — 66. Kuhn, W.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 997. — 67. Leaf, A., Anderson, J. u. Page, L. P.: J. gen. Physiol., 41 (1958), S. 657. — 68. Leaf, A. u. Mamby, A. R.: J. Clin. Invest., 31 (1952), S. 60. — 69. Le Quesne, L. P. u. Lewis, A. A. G.: Lancet, 1 (1953), S. 153. — 70. Lewis, A. A. G. u. Chalmers, T. W.: Clin. Sci., 10 (1951), S. 137. — 71. MacNider, W. B.: J. Pharmacol., 15 (1920), S. 249. — 72. Marx, H.: Klin. Wschr., 5 (1926), S. 92. — 73. Marx, H.: Amer. J. Physiol., 96 (1931), S. 356. — 74. Mirsky, I. A. u. Stein, M.: Science, 118 (1953), S. 602—603. — 75. Mirsky, I. A., Stein, M. and Paulisch, G.: Endocrinology, 54 (1954), S. 491. — 76. Molitor, H.: Arch. exp. Path. Pharmak., 113 (1926), S. 171. — 77. Pabst, K. u. Gauer, O. H.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., 25 (1959), S. 263—265. — 78. Papper, S., Saxon, L., Burg, M. B., Seifer, H. W. and Rosenbaum, J. D.: J. Lab. clin. Med., 50 (1957), S. 692. — 79. Popenoe, E. A., Lawler, H. C. u. du Vigneaud, V.: J. Amer. chem. Soc., 74 (1952), S. 3713. — 80. Reubi, F.: Nierenkrankheiten. S. 464 ff. Hans Huber, Bern u. Stuttgart (1960). — 81. Scharrer, B. u. Scharrer, E.: Neurosekretion. In: Handb. d. mikroskop. Anat. des Menschen. Bd. 6, Teil 5, Springer, Berlin (1954). — 82. Sawyer, W. H.: Amer. J. Physiol., 164 (1951), S. 44. — 83. Schröder, R. u. Rott, D.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 1175. — 84. Schwiegk, H.: Verh. Dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch., 22 (1956), S. 180—202. — 85. Smith, H. W.: Principles of Renal Physiology. New York, Oxford University Press (1956). — 86. Stein, M., Schwartz, R. u. Mirsky, J. A.: J. clin. Invest., 33 (1954), S. 77. — 87. Strauss, M. B., Rosenbaum, J. D. and Nelson III, W. P.: J. clin. Invest., 29 (1950), S. 1053. — 88. Taylor, N. B. G. and Noble, R. L.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 73 (1950), S. 207. — 89. Thorn, N. A.: Physiol. Rev., 38 (1958), S. 169—195. — 90. Ullrich, K. J.: Circulation, 21 (1960), S. 869. — 91. Ussing, H. H. and Andersen, B.: Proc. 3. Intern. Congr. of Biochem., S. 434, C. Liébecq, Ed. Brussels (1955). — 92. Verney, E. B.: Proc. Roy. Soc. Lond., 135 (1947), S. 25—106. — 93. Vorherr, H. u. Friedberg, V.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 1171. — 94. Walker, A. M., Bott, P. A., Oliver, J. and MacDowell, M.: Amer. J. Physiol., 134 (1941), S. 580. — 95. Walker, J. M.: Quart. J. Med., 18 (1949), S. 51. — 96. de Wardener, H. E.: The Kidney. London, J. A. Churchill Ltd (1960). — 97. White, A. G., Rubin, G. and Leiter, L.: J. clin. Invest., 32 (1953), S. 931. — 98. Wirz, H.: In „The Neurohypophysis", S. 157, Butterworths Scientific Publications, London (1957). — 99. Wirz, H.: Helv. physiol. pharmacol., 14 (1956), S. 353—362. — 100. Wirz, H. Hargitay, B. and Kuhn, W.: Helv. physiol. pharmacol. Acta, 9 (1951), S. 196—207.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. R. Heintz: I. Med. Univ.-Klinik, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Straße 14.

DK 616.63 : 612.014.462.1

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus der Univ.-Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. et med. dent. habil. *W. Bethmann*), und aus der Radiologischen Univ.-Klinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. habil. *W. Oelssner*)

Zur Behandlung der Aktinomykose im Gesichts-Halsbereich

von M. ANDREAS und H. SIELER

Zusammenfassung: Bericht über die zweckmäßigste Therapie der Aktinomykose im Gesichts-Hals-Bereich. Vorgeschlagen wird eine antiparasitäre Behandlung mit Penicillin, Sulfonamiden und Jod, die u. U. mit chirurgischen und radiologischen Maßnahmen zu verbinden ist. Über den Bestrahlungsmodus werden nähere Angaben gemacht.

Summary: The Treatment of Actinomycosis in the Face and Neck. This is a report on appropriate therapy of actinomycosis in the face and neck. Antiparasitic treatment with penicillin, sulphonamides and iodine, which in some cases must be combined with surgical and radiological measures are mentioned, and the method of radiation treatment is thoroughly discussed.

Résumé: A propos du traitement de l'actinomycose au niveau de la face et du cou. Rapport au sujet de la thérapeutique la plus utile de l'actinomycose au niveau de la face et du cou. Les auteurs proposent un traitement antiparasitaire à la pénicilline, aux sulfamides et à l'iode qu'il y aura lieu, le cas échéant, d'associer à des mesures chirurgicales et radiologiques. Des indications plus précises sont fournies concernant le mode d'irradiation.

Noch vor 20 Jahren galt die alleinige chirurgische Behandlung der Aktinomykose im Gesichtshalsbereich als Methode der Wahl, die *Mathis* noch vor einiger Zeit empfahl. Nun bewahrt aber die ausschließliche, operative Therapie nicht vor Fehlschlägen, Rezidiven bzw. vor kosmetisch unschönen Ergebnissen. Da die aktinomykotischen Infiltrate zu 50—60% der Fälle als feste, tumorartige Knoten im Gesichts-Halsbereich, also an sichtbaren Stellen, lokalisiert sind, ist eine baldige Beseitigung der Entzündungsherde mit kosmetisch zumindest befriedigendem Resultat notwendig. Infolge Chronizität des Prozesses kann mit sekundärer Kanzerisierung gerechnet werden; deshalb fordert *Schürmann* ein möglichst schnelles therapeutisches Vorgehen mit bald einsetzendem Effekt.

Die **Prognose der Aktinomykose** quoad sanationem ist, durch die mögliche Anwendung von Sulfonamiden, von antibiotisch wirksamen Mitteln (Aureomycin, Chloromycetin, Penicillin, Terramycin) und Isonicotinsäurehydrazid ganz besonders günstig geworden, da diese Substanzen eine gegen den Erreger, Aktinomyces Israeli, gerichteten Effekt entfalten. Die Tatsache der Wirksamkeit dieser Mittel ist vielleicht insofern verständlich, da es sich bei diesem Krankheitskeim wohl nicht um einen echten Pilz, sondern um ein den Koryne- und Mykobakterien nahestehendes Gebilde handelt (*Kalkoff* u. *Janke*). Außerdem findet sich der Aktinomyces Israeli in den Infiltraten nie in Reinkultur; es liegt stets eine Mischflora mit Aerobiern und Anaerobiern vor. (Mikrokokken, Streptokokken, Bacillus melaninogenicus, Fusobakterien, Leptotrichien, Spirochaeten, Vibrionen, Aktinobacillus aktinomycetem comitans) (*Berger, Lentze, Rosebury, Holm*). Man findet im allgemeinen Keime der Mundflora bei der zervikofazialen Aktinomykose neben dem spezifischen Erreger. Das Vorliegen einer Mischinfektion in den entzündlichen Infiltraten ist sicher gleichfalls ein wesentlicher Grund für die gute Wirkung der Sulfonamide und Antibiotika bei Aktinomykose. In Übereinstimmung mit vielen Autoren (*Braun; Kaufmann; Kraemer; Lorenz; Schmidt*) kann die **kombinierte Sulfonamid-Penicillinbehandlung** vorgeschlagen werden, deren gute Wirksamkeit sich immer wieder auch uns bestätigt hat.

Nach *Heilmeyer* u. *Walter* ist bei Aktinomykose die tägliche Anwendung von 1—2 Mega Penicillin und 8—12 g eines Sulfonamids angebracht. — Bereits bei einer minimalen Optimaldosierung von tgl. 1 Mega Penicillin (2mal 500 000 Einh.) und 8 g eines modernen Sulfonamids gelingt es stets, das akute bzw. subakute Stadium der Aktinomykose zu beseitigen. Bakterioskopische Untersuchungen ergeben dabei schon nach einer fünftägigen, derartigen Kombinationstherapie, daß nur noch wenige, bereits degenerierte Drusen im Sekret vorhanden sind. Nach 10 Tagen sind die Aktinomyzeten bzw. Drusen völlig verschwunden. Es ist aber zweckmäßig, die kombinierte Behandlung mindestens 14 Tage lang fortzusetzen; in schweren Fällen ist die Behandlung bis zu 3 Wochen angezeigt, um Rezidive zu vermeiden. Trotz Anwendung antimykotisch bzw. antibakteriell wirksamer Arzneimittel ist aber operatives Vorgehen sehr häufig notwendig, um z. B. Eiterabfluß zu schaffen, bzw. um abgekapselte Infiltrate freizulegen, die dann einer Lokalbehandlung unterzogen werden können. Für die chirurgischen Eingriffe hat sich die Zeit zwischen dem 6. und 10. Tag der Penicillinbehandlung am günstigsten erwiesen. Zu diesem Zeitpunkt sind die Keime bereits nachhaltig geschädigt, eine deutliche Demarkierung bzw. Abszedierung des krankhaften Gewebes beginnt sich abzuzeichnen.

Bei der chirurgischen Revision müssen devitale Zähne entfernt werden, da diese häufig als Keimreservoir dienen

und da von diesen sehr oft Rezidive bzw. Reinfektionen mit spezifischen und unspezifischen Keimen ausgehen können. Spezifische, aktinomykotische Knochenprozesse ostitischer oder osteomyelitischer Art sowie Fistelgänge müssen revidiert werden. In besonders schweren Fällen wird sich die teilweise Resektion der Mandibula nicht vermeiden lassen. Bei Hautinfiltraten empfiehlt sich eine ovaläre Umschneidung bzw. Exzision. Das Operationsgebiet soll nach dem Eingriff sehr lange offen gehalten werden, um die Demarkierung des Gewebes einerseits zu erleichtern bzw. um andererseits eine erforderliche Lokalbehandlung durchführen zu können. Die chirurgischen Maßnahmen können in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Progredienz des Prozesses ist dadurch nicht zu erwarten.

Nach Abschluß der antibiotischen Behandlung und nach chirurgischer Eröffnung der Infiltrate ist eine interne und lokale **Jodbehandlung** zweckmäßig, die sich auf 10 Tage erstrecken soll. Die Patienten nehmen täglich dreimal einen Teelöffel *Lugol*scher Lösung, wobei diese aus geschmacklichen Gründen in Milch verabfolgt wird. Weiterhin wird die drainierte Operationswunde des öfteren mit Jodtinktur getränkt, damit so neben der inneren antiaktinomykotischen Wirkung des Jods auch ein lokaler, gegen den Aktinomykoseerreger gerichteter Effekt entfaltet wird. Auch durch Jonophorese kann das Einwandern von Jod in das Gewebe bewirkt werden. *Lorenz* macht ähnliche Angaben über die Jodbehandlung der Aktinomykose. Die innerliche Verabfolgung von Jodkali kann bis zu 70 g unbedenklich erfolgen.

In den letzten 4 Jahren behandelten wir insges. 36 Pat., bei denen bakterioskopisch oder histologisch eine Aktinomykose gesichert werden konnte. Die Altersgruppierung war folgende:

Zusammensetzung	Anzahl
Männer	25
Frauen	11
Alter bis zu 10 Jahren	0
Alter 10 bis 20 Jahre	4
Alter 20 bis 40 Jahre	12
Alter 40 bis 60 Jahre	14
Alter über 60 Jahre	6

Die Mehrzahl der Pat. stand also zwischen dem 20. bis 60. Lebensjahr, ein Zeitabschnitt, in dem defekte bzw. kariöse Zähne eine wesentliche Rolle spielen können.

Defekte Zähne werden ja u. a. — sicher nicht zu Unrecht — für die **Pathogenese** der A. mit verantwortlich gemacht.

Lediglich 1/4 der Patienten (9) stammte vom Lande. 3/4 waren Stadtbewohner. Das Berufsspektrum war umfassend und bunt. Nur 4 Patienten waren Landarbeiter. Diese kurze Herkunftsanalyse und Berufsanalyse der Patienten untermauert die bakteriologisch bestätigten Ansichten, wonach die Pathogenese der Aktinomykose sicher eine andere ist, als man bisher annahm. Man glaubte ja bisher, daß die Aktinomyzeten von infizierten Zerealien auf den Menschen übertragen würden. Wahrscheinlich ist es aber so, daß die Erreger Saprophyten der Mundhöhle sein können, die unter ganz bestimmten Bedingungen pathogene Eigenschaften annehmen können.

In der Hauptsache waren bei dem beobachteten Krankengut die Infiltrate an der Wange, am Kieferwinkel und in der Zervikalregion lokalisiert. Es sind dies Gebiete, die eine sehr gute Lymphbahnversorgung besitzen. Andere Regionen (aufsteigender Unterkieferast, Kinn, Parotis, Schläfe) waren seltener befallen. Bei differenter, antiparasitärer Behandlung der in verschiedene Gruppen eingeteilten Pat. zeigte sich, daß die kombinierte Penicillin-Sulfonamid-Behandlung am besten wirksam war. Bei klinischem Vergleich war der Heilungsverlauf so behandelter Pat. bedeutend eindrucksvoller als bei Pat. die einer alleinigen Penicillinbehandlung oder alleinigen Sulfonamidbehandlung unterzogen worden waren. Bei diesen Pat. sank die erhöhte BSG schneller zur Norm ab; auch die Akuität des Prozesses klang bei diesen Pat. rascher ab. Auf Grund dieses klinischen Eindruckes kann die kombinierte antiparasitäre Penicillin-Sulfonamid-Therapie besonders empfohlen werden. Dieser Behandlungsmodus reichte bei 10 der behandelten Pat. allein aus, so daß chirurgische Maßnahmen unterbleiben konnten.

Bei weiteren 10 Pat. war nur noch eine geringe Weichteilrevision erforderlich, während bei 16 Pat. doch noch mehr oder minder ausgedehnte Knochenrevisionen notwendig waren. Bei einem dieser Pat. mußte sogar eine einseitige Unterkieferresektion durchgeführt werden. Bei allen angefallenen Pat. wurde ebenfalls noch Jod appliziert, um auch die gegen die Keime gerichtete spezifische Jodwirkung zur Entfaltung gelangen zu lassen.

Mit all diesen therapeutischen Maßnahmen konnte aber nur bei 9 Patienten eine endgültige Abheilung erzielt werden. Bei 27 Patienten war trotz der im Vorhergehenden geschilderten, intensiven kombinierten Behandlung eine völlige Heilung nicht zu erreichen. Daher mußte bei diesen 27 Pat. eine Behandlung der Restinfiltrate mit **Röntgenstrahlen** im Sinne einer Entzündungsbestrahlung zusätzlich durchgeführt werden. Es erwies sich also, daß trotz moderner antibiotischer Therapie bzw. trotz Chemotherapie die Bedeutung der Röntgenstrahlen bei der Behandlung von Aktinomykoseinfiltraten nicht geschmälert worden ist. Bei unseren Untersuchungen hat sich eindeutig erwiesen, daß die zusätzliche Behandlung der Aktinomykose im Gesichts-Halsbereich mit Röntgentherapie sehr sinnvoll ist.

Die vor allem in der dermatologischen Literatur gemachten Angaben über Qualität und Dosierung der zu verabfolgenden Röntgenstrahlen gehen meist auf folgende Hinweise hinaus: Mehrmalige Applikation einer Einzeldosis von 300—500 r bei Aluminiumfilterung von 2—4 mm (*Volk* u. *Winter; Hoffmann; Zieler; Zieler* u. *Siebert; Darier, Civatte* u. *Tzanck; Rohrbach* u. *Stümpke; Lutz; Keller; Fuhs* u. *Kumer*). Härtere Strahlenqualitäten bei relativ hoher Dosierung empfehlen *Glauner; Scherer; Graul* u. *Rausch; Kalkoff* u. *Janke*. Dabei wird von den Erfahrungen ausgegangen, daß die Aktinomykoseinfiltrate sehr derb sind, mitunter tief im Weichteilgewebe lokalisiert sind und daß u. U. auch der Knochen befallen sein kann. Aus diesen Gründen hat sich nach den genannten Autoren eine kupferharte Strahlung bei fraktionierter Behandlung mit Einzeldosen von 50—100 r bei Gesamtdosen von 1000—2000 r bewährt. Vergleicht man die Gewebshalbwerttiefen bei einer Spannung von 120 kV, bei einer Filterung von 5 mm Al, bei Fokushautabstand von 30 cm mit den entsprechenden Größen bei 180 kV bei einer Filterung von 0,35 mm Cu, bei Fokushautabstand von 30 cm, so ergeben sich bei den gängigen Feldgrößen von 50—150 qcm doch deutliche Abweichungen voneinander. Die GHWT beträgt für die Al-Filterung bei 150 kV etwa zwischen 3—4 cm, für Cu-Filterung bei 180 kV liegen diese Werte ungefähr zwischen 5—6 cm. (*Grebe* u. *Wiebe; Wachsmann* u. *Dimotsis*). Wir sind mit anderen Autoren (*Glauner; Scherer; Graul* u. *Rausch; Kalkoff* u. *Janke*) der Meinung, daß die kupferharte Strahlung zur Behandlung von Aktinomykoseinfiltraten besser ist als aluminiumgefilterte Strahlung, außerdem ist mit kupferharter Strahlung die Belastung des Knochens niedriger. Auch dieser Gesichtspunkt ist bei der Strahlentherapie zu berücksichtigen, da die Aktinomykoseherde häufig in Knochennähe lokalisiert sind. — Bekannt ist ja die Strahlensensibilität der Mandibula, die durch Anwendung entsprechender Strahlenqualitäten wenigstens z. T. geschont werden sollte. Aus diesen Überlegungen heraus haben wir bei Strahlenbehand-

lung von an Aktinomykose erkrankten Pat. fast nur kupferharte Strahlung angewendet. Die Bestrahlung erfolgt also bei Persistenz von Infiltraten, die einer entsprechenden, intensiven, kombinierten Vorbehandlung unterzogen worden waren.

Teilweise erfolgte die Bestrahlung auch aus dringlicher Indikation zur Schmerzlinderung. Der Wert der sogenannten Entzündungsbestrahlung zur Verringerung oder gar Beseitigung bestehender Schmerzen ist ja unbestritten und kann auch bei Behandlung von Aktinomykosepatienten bestätigt werden.

Bestrahlt wurde im wesentlichen unter folgenden Bedingungen: 180 kV; 10—20 mA; Fokushautabstand 30 cm; 0,35 mm Cu-Filterung, Variationen der Einzeldosis zwischen 100—120 r OD; Applikation 2—3mal wöchentlich, Gesamtdosis durchschnittlich zwischen 800—1200 r OD, in einzelnen Fällen bis 2000 r OD. Bei zweimaliger Anwendung von 100 r—120 r pro Woche haben wir bei 13 Pat. innerhalb von 4 Wochen stets eine restlose oder fast völlige Beseitigung der Infiltrate gesehen, die verabfolgte Gesamtdosis betrug dabei durchschnittlich zwischen 800—1200 r.

Lediglich bei 2 Pat. entstanden nach der Bestrahlung wieder Infiltrationen. Bei dem einen Patienten handelte es sich um einen 76j., kachektischen Mann. Es mögen bei ihm mangelnde, immunbiologische Vorgänge eine Rolle gespielt haben, so daß ein Rezidiv eingetreten ist. Bei dem anderen Pat., einem jungen Mann, lag eine Aktinomykose der re. Parotis vor. Hier ist wohl die besondere Lokalisation für den Rückfall verantwortlich zu machen. Eine operative Revision des Herdes vor der Bestrahlung war im Hinblick auf dessen Sitz unterlassen worden. Die chirurgische Eröffnung blieb leider im weiteren Krankheitsverlauf nicht erspart, durch diese Maßnahme und die nochmals folgende Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 700 r bei wöchentlicher Applikation von 2×100 r konnte die Infiltration endgültig beseitigt werden.

Gerade durch den letzten Fall wird bewiesen, daß die kombinierte, antiparasitäre, chirurgisch-radiologische Behandlung von Aktinomykoseherden im Gesichts-Halsbereich zweckmäßig ist.

Bei 3 Pat. von den vorstehend 13 geschilderten Fällen kam es im Laufe der radiologischen Behandlung zur Schliessung einer vorhandenen Fistel.

Bei 4 Pat., die mit Kauunfähigkeit und erheblichen Schmerzen wegen einer Kieferklemme zur Strahlenbehandlung überwiesen worden waren, konnte innerhalb von 3—6 Tagen bei täglicher Bestrahlung diese Kieferklemme beseitigt werden. Nach Linderung der Beschwerden brauchte die Strahlenapplikation nur noch 2mal wöchentlich zu erfolgen.

Auch bei diesen 4 Pat. waren die Infiltrate nach einer 4 Wochen lang durchgeführten Strahlentherapie bei z. T. 2mal wöchentlicher Anwendung beseitigt. Die Gesamtdosis der verabfolgten Röntgenstrahlen war bei diesen Patienten natürlich höher, sie betrug zwischen 1000 — 1500 r.

Nachdem die geschilderten Erfahrungen feststanden, modifizierten wir den Bestrahlungsturnus, um vielleicht eine Verringerung der Einzel- bzw. Gesamtdosis zu erreichen. 4 Pat. wurden mit Einzeldosen von 50 r bei zweimaliger Applikation in der Woche bestrahlt, dabei waren die sonstigen Bedingungen die gleichen, wie vorstehend geschildert. Es zeigte sich, daß bei diesen Pat. aber die Infiltrate erst 8 Wochen nach aufgenommener Strahlentherapie verschwunden waren. Die Anwendung von 50 r bei einer Gesamtdosis von 800 r bewährte sich bei diesen 4 Pat. wohl im Hinblick auf die Verminderung der Einzeldosis. Die Gesamtdosis konnte aber nicht vermindert werden. Der Krankheitsverlauf wurde mit diesem Behandlungsmodus deutlich verlängert.

Im Hinblick auf diese Erfahrung kann die vorstehend geschilderte Bestrahlungsart nicht empfohlen werden. — Ähnliche Erfahrungen wurden bei 3 Pat. gemacht, bei denen eine Einzeldosis von 100 r nur einmal wöchentlich unter sonst gleichen Bedingungen gegeben wurde. Auch bei diesen Kranken waren die Aktinomykoseinfiltrate erst nach 8 Wochen verschwunden. Mit dieser Applikationsart war also gleichfalls nichts zu gewinnen.

In Anlehnung an die Stimmen der Literatur wurden 3 Pat. mit 120 kV bei 30 cm Fokushautabstand und einem Aluminiumfilter von 5 mm bestrahlt. Die Applikation erfolgte zweimal pro Woche. Die Einzeldosis betrug 120 r, die Gesamtdosis 960 r. Die Infiltrate waren bei diesen Pat. sehr oberflächlich lokalisiert. Nach 4 Wochen waren die Infiltrate beseitigt. Eine bei einem Pat. vorhandene Fistel war in dieser Zeit geschlossen. Aluminiumgefilterte Strahlung ist also bei entsprechender Dosierung und entsprechender Häufigkeit der Applikation dann von einem guten therapeutischen Erfolg begleitet, wenn die Infiltrate oberflächlich liegen.

Bei der geringen Zahl der vorliegenden, behandelten Krankheitsfälle — mit einem großen Patientenanfall ist ja bei der Aktinomykose nicht zu rechnen — verbietet sich eine statistische Berechnung von selbst. Es kann nur nach dem klinischen Aspekt, nach Verlauf der Erkrankungen und auf Grund gewisser theoretischer Überlegungen geurteilt werden. Im Hinblick auf unsere Erfahrungen erscheint die Anwendung kupferharter Strahlen zur Entzündungsbestrahlung von Aktinomykoseinfiltraten bei ED von 100 r OD, zweimaliger wöchentlicher Applikation und einer GD von etwa 800—1200 r OD, in Einzelfällen bis zu 2000 r OD, zweckmäßig.

Schrifttum: Berger, U.: Mikrobiologie der Mundhöhle. Vlg. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-München (1955). — Braun, H. u. a.: Dtsch. med. Wschr., 76 (1951), S. 711. — Darier, Civatte u. Tzanck: Dermatologie. Vlg. Huber, Bern (1949). — Fuhs, u. Kumer: Dermatologie. Vlg. Maudrich, Wien (1954). — Glauner in: Die Strahlentherapie. Herausgegeb. von Meyer u. Matthes, Vlg. Thieme, Stuttgart (1949). — Graul u. Rausch in: Lehrb. Strahlenheilk. Herausgegeben v. Du Mesnil de Rochemont, Vlg. Enke, Stuttgart (1958). — Grebe u. Wiebe: Tabellen zur Dosierung der Röntgenstrahlen. Vlg. Urban u. Schwarzenberg, Berlin (1950). — Heilmeyer u. Walter: Antibiotika-Fibel. Vlg. Thieme, Stuttgart (1954). — Hess: Röntgen- und Radiumbehandlung. Vlg. Urban u. Schwarzenberg, Berlin (1948) — Hoffmann: Behandlg. Haut- u. Geschl.-Krankheiten. Marcus u. Webers Vlg., Berlin (1943). — Holm: Acta path. microbiol. scand., 27 (1950), S. 736. — Kalkoff u. Janke in: Dermatologie und Venerologie, Bd. II, Teil 2. Herausgegeb. von Gottron u. Schönfeld, Vlg. Thieme, Stuttgart (1958). — Kaufmann: Ärztl. Wschr., 6 (1951), S. 293. — Keller: Behandlg. Haut- u. Geschl.-Krankheiten. Vlg. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1952). — Kraemer: Münch. med. Wschr., 45 (1959), S. 2009. — Lentze: Zbl. Bakt. I Orig., 141 (1938), S. 21; Die Aktinomykose und verwandte Fadenpilzinfektionen; Die ansteckenden Krankheiten. Herausgegeb. von M. Gundel, 4. Aufl., Vlg. Thieme, Stuttgart (1950); Med. Klin., 45 (1950), S. 992. — Lorenz: Med. Klin., 1 (1959), S. 9; Landarzt, 32 (1959), S. 1166. — Lutz: Lehrb. Haut- u. Geschl.-Krankheiten. Vlg. Karger, Basel (1951). — Mathis: Erkrankungen der Mundschleimhaut. Vlg. Barth, Leipzig (1951). — Rohrbach u. Stümpke: Die Hautkrankheiten. Vlg. Steinkopff, Dresden u. Leipzig (1949). — Rosebury: Bact. Rev., 8 (1944), S. 189. — Scherer in: Lehrb. Strahlenheilk. Herausgegeb. von Du Mesnil de Rochemont, Vlg. Enke, Stuttgart (1958). — Schmidt: Ther. d. Gegenw., 88 (1949), S. 41. — Schürmann: Krankheiten der Mundschleimhaut und Lippen. Vlg. Urban u. Schwarzenberg, München und Berlin (1955). — Volk u. Winter: Lexikon kosmet. Prax., Vlg. Springer, Wien (1936). — Wachsmann u. Dimotsis: Kurven und Tabellen für die Strahlentherapie. Vlg. Hirzel, Stuttgart (1957). — Zieler: Lehrb. u. Atl. Haut- u. Geschl.-Krankh., Vlg. Urban u. Schwarzenberg. Berlin u. Wien (1944). — Zieler u. Siebert: Beh. Haut- u. Geschl.-Krankh., Vlg. Urban u. Schwarzenberg, München u. Wien (1946).

Anschr. d. Verff.: Oberarzt Dr. med. et med. dent. Manfred Andreas, Facharzt für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der *Karl-Marx*-Universität, Leipzig C 1, Nürnberger Str. 57, und Dr. med. Heinz Sieler, Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Radiologische Klinik der *Karl-Marx*-Universität, Leipzig C 1, Liebigstr. 20a.

DK 617.52/.53 - 002.828 - 08

AUSSPRACHE

Aus der Medizinischen Klinik der Stadt Darmstadt (Direktor: Prof. Dr. med. *M. Ratschow*, F. A. C. A.)

Zu den „invisiblen Erfrierungen“

Schlußwort von M. RATSCHOW

Zusammenfassung: Die Vorstellungen, welche *Killian* von einer „invisiblen Erfrierung“ entwickelt, decken sich weitgehend mit Vorgängen, welche andere Autoren als „trench-foot“ bzw. „immersion-foot“ beschrieben haben. Während *Killian* die Prognose dieser chronischen Auskühlung schlecht stellt und mit besonders schweren Schäden rechnet, sind alle anderen Autoren der Meinung, daß es sich um relativ gutartige Schäden handelt.

Killians Arbeiten aus den letzten Jahren zeigen, daß auch er den postulierten Schaden der tiefen Gewebe nicht bewiesen hat. Fragen, nach wie langer Zeit und unter welchen Symptomen sich eine Durchblutungsstörung noch einstellen kann, bleiben offen.

Der von uns vertretene Standpunkt in der gutachtlichen Beurteilung solcher Schäden deckt sich mit den Ansichten, welche Bearbeiter der gleichen Materie nach dem 1. und 2. Weltkrieg vertreten haben. Von einer eigenen Lehre kann nicht gesprochen werden. Die Konzeption der „invisiblen Erfrierung“ ist vielleicht mit Ausnahme der Nomenklatur von *Killian* selbst gefaßt worden.

Summary: "Invisible Frost-bite". The concept of "invisible frostbite" developed by *Kilian*, is almost identical to the conditions described by other authors as "trench-foot" or "immersion-foot". While *Kilian* claims that there is a very poor prognosis in cases of chronic chilling, and expects particularly severe lesions, all other authors are of the opinion that these are relatively benign lesions.

The postulated lesion of the deep tissues has not been proved by *Kilian*'s papers during the last few years. Questions such as how long it takes for circulatory disturbances to appear and what symptoms these produce, remain unanswered.

In our view, the expert opinion in these cases is still in agreement with the opinion of the workers in the same field after the 1st and 2nd world wars. There is no question of a special theory. The concept of "invisible frost-bite" is perhaps defined by *Kilian* himself apart from the nomenclature.

Résumé: A propos des « gelures invisibles ». Les idées de *Killian* concernant une « gelure invisible » coïncident dans une large mesure avec des phénomènes décrits par d'autres auteurs sous le nom de « trench-foot » ou de « immersion-foot ». Alors que *Killian* ne pose pas bien le pronostic de cette réfrigération chronique et escompte des lésions particulièrement graves, tous les autres auteurs sont d'avis qu'il s'agit de lésions relativement bénignes.

Les travaux de *Killian* des dernières années montrent que lui non plus n'a pas fourni la preuve de son postulat d'une lésion des tissus situés en profondeur. La question reste entière de savoir au bout de combien de temps et avec quels symptômes on peut encore s'attendre à une perturbation de l'irrigation sanguine périphérique.

Le point de vue défendu par l'auteur dans l'expertise de lésions de ce genre coïncide avec les points de vue de ceux qui ont traité la même question après la 1ère et la 2ème guerre mondiale. Il ne peut être question d'une doctrine personnelle. La conception de la « gelure invisible » est peut-être l'œuvre de *Killian* lui-même, sauf l'appellation.

In Heft 53 (1960) dieser Zeitschrift setzt *Killian* die Aussprache zu dem im Titel genannten Problem fort.

Killian wirft mir einige Irrtümer vor, wobei er aber vor allem die Amerikaner *Allen*, *Barker* u. *Hines* beschuldigt, sie hätten in ihrer Abhandlung „Peripheral Vascular Diseases“ im Kapitel „trench-foot“ und „immersion-foot“ etwas anderes beschrieben, als das was *Killian* sich darunter vorstellt. Das ist natürlich schlimm, doch müßte *Killian* dies mit den amerikanischen Autoren klären und nicht mir vorwerfen. Ich habe das entsprechende Kapitel noch einmal sehr gründlich gelesen und finde gar nicht, daß es die „üblichen Erfrierungen abhandelt“, sondern durchaus das beschreibt, was *Killian* „invisible Erfrierung“ nennt. Übersetzt heißt es bei *Allen, Barker* u. *Hines*, S. 141 ff.: „Der trench-foot wurde beobachtet, wenn die Umgebungstemperatur um null Grad oder etwas höher lag. Wenn die Füße naß sind, erhöht die Feuchtigkeit den Wärmeverlust der Extremitäten. Unter diesen Umständen kann das Syndrom hervorgerufen werden, wenn die Umgebungstemperatur nicht sehr niedrig liegt. Obwohl es nicht nötig ist, daß die Füße naß sind, werden die Kälteeffekte erhöht durch Feuchtigkeit. Der Zeitfaktor ist von größter Bedeutung. Kurze Expositionen bei einer Umgebungstemperatur von null Grad und etwas höher pflegen den ‚trench-foot‘ nicht hervorzurufen. Auch Unbeweglichkeit ist von Bedeutung.“

Während *Killian* aber meint, daß diese Auskühlungen zu schweren Schäden der tiefen Gewebe und auch zu Spätschäden führen können, bezeichnen *Allen, Barker* u. *Hines* wie auch *White* u. *Warren* diese Schäden als ausgesprochen gutartig. Dagegen erwähnen sie eine Beobachtung, welche *Killian* in seiner Tabelle besonders bei Fall 1 und Fall 2 auch machte, daß nämlich „Lymphangitis, Zellgewebsentzündung und Thrombophlebitis das Bild komplizieren können. Die Thrombophlebitis kann entlang des ganzen Saphenasystems sich ausdehnen, in seltenen Fällen wurde Septikopyämie von diesen lokalen Komplikationen aus beobachtet“. Im Gegensatz zu *Killian* steht allerdings dann die Feststellung der Amerikaner: Das hyperämische Stadium dauert im allgemeinen 2 Wochen. „Es ist charakteristisch, daß die Gangrän ausgedehnte Nekrose tiefer Gewebe nicht anzuzeigen braucht, die Haut allein kann gangränös sein. Gangränöse Haut kann unter Zurücklassung gesunden, darunterliegenden Gewebes, sich abstoßen.“ Ich habe in meinem ersten Aufsatz be-

reits darauf hingewiesen, daß die Spätfolgen sich vor allen Dingen in einer Kälteempfindlichkeit zeigen und daß sich längere Monate und Jahre eine Kapillarschädigung nachweisen läßt. Ich kann weder bei den amerikanischen Autoren noch bei mir selbst einen Irrtum feststellen und kann vor allem nicht erkennen, was eine Bezeichnung wie „invisible Erfrierung“ begründen könnte. Das Zitat, das *Killian* an der „Korrektheit meiner Arbeit zweifeln“ läßt, finde ich nicht. In unserer „Angiologie“ von 1959 steht es weder auf S. 245 noch auf den Seiten davor oder den Seiten danach.

Killian führt ferner einige ältere Autoren an, von denen er anscheinend annimmt, daß sie mir nicht bekannt sind. Die Arbeiten von *Wieting (Pascha)* u. *Welcker* habe ich bereits in meiner allerersten Abhandlung „Diagnostik der peripheren Durchblutungsstörungen“, Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 48, S. 278 (1935), ausführlich zitiert. Dort steht: „Im türkisch-bulgarischen Kriege 1908 traten bei den türkischen Soldaten mehrere hundert Fälle von Gliedmaßenbrand auf. Die epidemische Häufung führte *Wieting (Pascha)* auf die während kalter und nasser Jahreszeit, aber nicht bei eiskalter Temperatur, durchgemachten Strapazen einer durch ungenügende Ernährung geschwächten Truppe zurück. Im gleichen Kriege trat der Fußbrand auch beim bulgarischen Heere in größerer Häufung auf. Da diese Truppen entsprechende Schäden nicht durchgemacht hatten, führte *Welcker*, der die Krankheit bei den Bulgaren untersuchte, das Leiden auf die Nachwirkung einer wenige Monate vorher durchgemachten Cholera- und Typhus-Epidemie zurück.“ Ein relativ früher Hinweis dafür, wie schwierig alle Fragen zur Ätiologie der arteriellen Verschlußkrankheiten liegen.

Die von *Killian* angeführte Monographie von *Sapin-Jaloustre* ist mir selbst leider nicht bekannt. In dem bekannten französischen Werk von *Wertheimer* u. *Sautot* „Pathologie Vasculaire des Membres“ (1958) wird *Sapin-Jaloustre* auf S. 301 erwähnt; es handelt sich danach um Beobachtungen bei einer Polarexpedition. *Wertheimer* u. *Sautot* beschreiben ebenfalls Auskühlungserfrierungen, und zwar auf S. 307. Dort wird unter „Gelures et pied de tranchée“ geschrieben: „Après un traitement correct la guérison est obtenue avec une restitution ad integrum“, und weiter „Le prognostic est donc bien meilleur que pour les gelures vraies“. Nach *Killian* kann aber eine invisible Erfrierung „so schwerer Art sein, daß sich eine sofortige Gangrän des ganzen Gliedes anschließt“. Nach *Killian* betrifft „nur ein kleiner Prozentsatz dieser Gesamtkälteschäden die Spezialform des trench-foot und immersion-foot, also die invisible Erfrierungsform, was beweist, wie glücklicherweise selten sie sind“. Nun gut, wenn sie so selten sind, warum formuliert *Killian* dann einige Abschnitte später, daß die Anerkennung dieses Kriegsschadens .... „leider in Hunderten von Fällen zuungunsten der schwer Betroffenen“ versagt wurde? Ich kann versichern, daß wir in keinem einzigen Fall, wo nachweisliche Erfrierungsschäden zu bleibenden Veränderungen am Orte der Einwirkung geführt haben, die Anerkennung versagt hätten. Vor allem aber haben wir niemals von „angeborenen“ oder „eingeborenen“ Krankheiten gesprochen, auch nicht bei Systemerkrankungen, für deren Entstehung uns ein konstitutioneller Faktor, eine angiopathische Reaktionslage allerdings wahrscheinlich erscheint. Für diese obliterierenden Erkrankungen des Gefäßsystems lehnen wir exogene Schäden als Ursache weitgehend ab.

Auch *Killian* lehnt Kälte als Ursache generalisierender Verschlußkrankheiten ab, was ich in meinem Aufsatz S. 1225 dieser Zeitschrift 1960 ausdrücklich betonte, weshalb ich den Satz nicht verstehe: „Leider hat *Ratschow* die maßgebliche Änderung meiner Ansicht nicht schon vor vielen Jahren ... in Wort und Schrift registriert.“ Ich habe sie in dem genannten Aufsatz nicht nur ausführlich registriert, sondern als Abschluß dieses Aufsatzes noch einmal besonders herausgestellt.

Killian verwahrt sich gegen meine Überschrift „Invisible Erfrierungen *Killians*“, weil diese Konzeption nicht von ihm stamme. Vielmehr bezieht er sich auf andere Autoren. Wie ist aber dann der Satz in seiner interessanten Arbeit „Kälteschäden“ (Wehrmedizin. Mitt. 5/59, S. 72) zu verstehen: „*Sapin-Jaloustre* nennt in seiner Monographie 1956 diese Kälteschäden ‚Gelure inapparent‘, eine sehr treffende Bezeichnung, ohne daß er sich offenbar der tiefen Bedeutung des Krankheitsbildes bewußt wurde, denn auch er hat diesem Kälteschäden nur einen kurzen fast belanglosen Abschnitt gewidmet. Auf Grund zahlreicher eigener Beobachtungen jedoch erscheint es *uns* unumgänglich notwendig, die Gruppe der invisiblen Erfrierungen von den bekannten sichtbaren Erfrierungen abzugrenzen und auch zusammenzufassen.“ Und weiter unten: „Aus allen diesen Gründen sehe i c h mich veranlaßt, im folgenden die sichtbaren von den unsichtbaren örtlichen Kälteschäden zu trennen.“ Andererseits spricht *Killian* aber von „meiner Lehre“, die angeblich Schaden gestiftet habe. Hier habe ich *Killian* einen Irrtum vorzuwerfen. Hinsichtlich der Bedeutung exogener Schäden für die Entstehung generalisierender Gefäßkrankheiten haben ich und meine Schüler niemals eine eigene Lehre vertreten. Die gleichen grundsätzlichen Anschauungen hierzu finden sich bereits in dem bekannten Aufsatz von *K. H. Bauer* im Handbuch der ärztlichen Begutachtung von *Liniger, Weichbrodt* u. *Fischer*, Leipzig 1931. Sie wurden später durch die ausführlichen Untersuchungen *H. von Hasselbachs* gestützt, der bekanntlich 1939 die einschlägigen Gutachten des Reichsversorgungsamtes kritisch untersuchte. Sie wurde von *Block* im Handbuch der gesamten Unfallheilkunde von *Bürkle de la Camp* u. *Rostock* 1955/56 vertreten und sind auch die Ansicht von *Päßler* sowie von *Päßler* u. *H. Berghaus* in einer 1958 erschienenen Monographie „Begutachtung peripherer Durchblutungsstörungen“.

Gerade in der Anerkennungsfrage von Kälteschäden scheint es mir, daß *Killian* offene Türen einrennt. Hier besteht kein Widerspruch zwischen uns. Ich habe nie bestritten, daß Erfrierungsschäden als Kriegsfolge anzuerkennen sind. *Killian* bestätigt, daß diese Veränderungen im wesentlichen auf den Ort der Schadenseinwirkung beschränkt bleiben oder doch nur unwesentlich darüber hinausreichen. Ich habe nie bestritten, daß die anatomischen Veränderungen nach einem Kälteschaden den Veränderungen bei Endoangiitis obliterans vollkommen gleichen können. Ich habe auch nie bestritten, daß eine Kälteangiitis „noch Jahre nach der Exposition zur Spätgangrän führen kann“. Ich habe mich aber immer dagegen gewehrt, daß arterielle Verschlußkrankheiten, welche fern der Schadenseinwirkung ihre Manifestation erfahren, nach mehr als 5 Jahren noch einem im Kriege erlittenen Kälteschaden zur Last gelegt werden. Die Ausführungen *Killians* erwecken den Eindruck, als wäre ich schuld daran, wenn echte Kriegsschäden nicht die ihnen zukommende Zusammenhangsanerkennung erfahren hätten. Das Gegenteil ist der Fall: Ich habe ganz allein dafür gekämpft, daß im Kriege erlittene Kälteschäden bei Vorliegen eines sog. Summationstraumas auch bei Ausdehnung auf den Gesamtorganismus als durch den Krieg entstanden angesehen werden, wenn eindeutige Symptome dafür nach 3, spätestens 5 Jahren auftreten. Ich habe diese Formulierung ganz besonders im Hinblick auf die Ostfrontkämpfer und Kriegsgefangenen für gerecht gehalten, da wir tatsächlich die eigentliche Ursache der arteriellen Verschlußkrankheit nicht kennen. Es ist bekannt, daß mir in dieser Auffassung viele anerkannte Angiologen Deutschlands nicht gefolgt sind. Ich habe also den Bereich möglicher Anerkennung sogar e r w e i t e r t, aber sicherlich nicht eingeschränkt.

Offene Fragen läßt nur die von *Killian* geprägte „invisible Erfrierung“. Er zitiert in seinen Aufsätzen, welche unter der Bezeichnung „Kälteschäden“ in Nr. 5, 7 und 11 der „Wehrmedizinischen Mitteilungen“ 1959 erschienen sind, als Stüze seiner Auffassung die Experimente älterer Autoren, darunter auch *Böttchers*, welcher „bei erhaltener Haut die Bildung von mächtigen Totenladen und Fasermarkbildung aus dem Endost um abgestorbene Knochenpartien ohne irgendeine Veränderung der Haut“ nachweisen könnte. Nun, die Arbeit von *Böttcher* habe ich gelesen. Es handelt sich um Tierversuche mit Ratten. Hierbei wurde der Schwanz — ein etwas eigenwilliges Gewebe — Kälteschäden in Eiswasser ausgesetzt. Als Ursache der vor allem in den äußer-

sten Gebieten des Schwanzes auftretenden Ernährungsstörungen nimmt *Böttcher* eine Kreislaufstörung an. Im übrigen waren bei gleichen Versuchen die Schädigungen bei den einzelnen Tieren sehr unterschiedlich, was immerhin interessant ist. In der Mehrzahl der Fälle mit Gangrän wurden aber organische Gefäßveränderungen vermißt. Die eindrucksvollsten Veränderungen sah *Böttcher* überhaupt am Knochenmark. „Will man die Gewebe ihrer Empfindlichkeit nach ordnen, so zeigen sich die Knorpelzellen am widerstandsfähigsten. Es folgen dann Sehnen, Gefäße (!), Cutis, Epidermis, Knochen, Muskeln, Nerven, Knochenmark", (Virchows Arch. path. Anat. 312, S. 480). Wenn das der Modellfall einer invisiblen Erfrierung sein soll, dürfte die Übertragung im Sinne invisibler Erfrierungen auf den Menschen nur mit erheblichen Verkrampfungen möglich sein.

Bei der Mehrzahl der heute zur Begutachtung eingewiesenen Kranken handelt es sich nicht mehr um Folgen nach Erfrierungsschäden. Wir haben es in der Mehrzahl unserer Kranken, von denen ein Teil zur Begutachtung kommt, mit arteriellen Verschlußkrankheiten zu tun, welche sich an mehreren Stellen des Gefäßsystems finden und die nur in einem kleinen Teil (etwa 30%) irgendwelche exogene Schäden in der Anamnese angeben können. Das betrifft auch Jugendliche mit dem Bild der arteriellen Verschlußkrankheit vom peripheren Typ, die heute noch meistens als Thrombangiitis *Winiwarter-Buerger* bezeichnet wird. Die Zahl der Gefäßkrankheiten nimmt mit zeitlicher Entfernung von den Kriegsjahren leider nicht ab, sondern steigt sogar an.

Nachdem die „invisible Erfrierung" aber nun einmal in die Debatte geworfen ist, bitte ich Herrn *Killian* um der Klarheit willen: Nennen und beschreiben Sie uns a u s f ü h r l i c h Fälle, die nach Ihrer Meinung in diese Gruppe gehören und bei denen der invisible Kälteschaden U r s a c h e eines s p ä t e r e n Gefäßleidens wurde! Vor allem sind exakte Zeitangaben darüber erforderlich, wann sich die Symptome des Spätschadens erfassen ließen. Ich halte eine solche Klärung für geboten, damit es nicht erst zu einer völligen Verwirrung in den Richtlinien der Begutachtung kommt, welche, wie ich bereits im ersten Aufsatz geschrieben habe, vor allem unsere Versorgungsämter und die dort arbeitenden Kollegen vor allergrößte Schwierigkeiten stellen müßte. Vor allem aber bedauere ich, daß *Killians* Ausführungen geeignet sind, bei einer großen Zahl unserer Kranken neue und falsche Hoffnungen zu erwecken; denn groß ist die Zahl derer, die ihre altersmäßige Arteriosklerose in Erinnerung an Auskühlungen während des Krieges auf Grund seiner Konzeption als Kriegsschaden „erkennen" werden, um nun den Staat und seine Ämter um Anerkennung dieser Altersleiden als Kriegsfolge zu bestürmen.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. M. R a t s c h o w , Darmstadt, Med. Klinik der Stadt.

DK 616 - 001.19 : 616 - 005

FRAGEKASTEN

Frage 47: Welche Erfahrungen bestehen über Verletzungen durch Seile
a) im allgemeinen,
b) im Bergsport (Alpinistik) durch das Bergseil?
Existiert hierüber Literatur? Wenn ja, sind Nachweise erbeten.

Antwort: a) Im eigenen Krankengut sind als Folgen von **Verletzungen durch Seile,** vor allem Ablederungen und andere schwere Handverletzungen zu nennen. Durch Abriß eines von einer Zugmaschine gespannten Drahtseiles wurde einem Mann der Unterschenkel abgeschlagen (Peitschenschlagwirkung, offene Fraktur). Bei Segelfliegern wurden Rippenserienbrüche und Gesichtsverletzungen durch Abreißen und Zurückschnellen des Gummischleppseiles beobachtet. Über verschiedene Unfallshergänge bei Strangulation berichtet *B. Mueller,* Gerichtliche Medizin, Springer-Verlag.

b) Beim Bergsport sind **Verletzungen durch das Kletterseil** nicht selten: Verbrennungen, manchmal auch Ablederungen an Händen, Unterarm, Nacken, beim zu raschen Durchgleiten am Seil. Beim Absturz in die Seilschlinge typische Thoraxkontusionen, Plexuslähmungen. Dabei Todesfälle durch orthostatischen Kollaps *(Patscheider)* oder bei multiplen Kontusionen und langem Hängen, vermutlich durch Crush-Niere, Urämie.

S c h r i f t t u m : Breitner, B.: Sportschäden und Sportverletzungen. Neue Deutsche Chirurgie, Band 58, S. 128. — Patscheider: Die Todesursache beim freihängenden, am Rumpf suspendierten Menschen. Beitr. Gerichtl. Med., 21 (1961), S. 87. — Krauland: Selbstmord oder tödlicher Kletterunfall. Arch. f. Kriminologie, 112 (1943), S. 11. — Dettling, Schönberg, Schwarz: Lehrbuch der gerichtl. Medizin. Verlag Karger, Basel (1951).

Prof. Dr. med. *W. Baumgartner,* Innsbruck, Chir. Univ.-Klinik

Frage 48: Hat die Volksmeinung recht, daß durch häufiges Haarschneiden der Haarwuchs kräftiger und schneller sich entwickele? Wenn nicht, dann müßte doch Abrasieren beim Damenbart älterer Frauen ein — vorübergehend — gutes Resultat haben? Dies ist aber doch nicht üblich.

Antwort: Nicht nur in der Volksmeinung wird die Auffassung vertreten, **regelmäßiges Rasieren fördere den Haarwuchs,** auch *Galewsky* (in *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Band XIII/1, 1932, S. 181) schreibt wörtlich „... daß durch den fortwährenden Reiz (des Herauszupfens der Haare) die Papillen hypertrophieren und die Haare immer stärker werden. Ä h n l i c h w i r k t d a s R a s i e r e n ; auch dieses scheint den Haarwuchs zu fördern ..." Wenn wir uns vor Augen halten, welche Maßnahmen bei diffusem Haarausfall zur Wiederanregung des Wachstums üblich sind, dann denken wir in erster Linie an hyperämisierende Verfahren. So erschiene es verständlich, wenn der häufige Reiz des Rasierens, der ja gleichfalls eine Hyperämisierung fördert, den Bartwuchs anregt. Indessen führt *Galewsky* in seinem Handbuchbeitrag weiter aus, daß *Mayer* eine Zunahme der Haare durch die Rasur nicht habe nachweisen können. In der Tat fanden wir in der wissenschaftlichen Literatur keinen Beweis für die Stichhaltigkeit der eingangs zitierten Volksmeinung. Zumindest scheint man bisher der Fragestellung nicht mit exakten wissenschaftlichen Methoden nachgegangen zu sein. *Friederich* (Dermatologie und Venerologie, herausgegeben von *Gottron* u. *Schönfeld,* Band II/1, 1958, Seite 433) empfiehlt daher bei der Behandlung des Damenbartes im Falle des Versagens chemischer Depilatorien den elektrischen Damenrasierapparat.

Prof. Dr. med. *H. Götz,* Chefarzt der Hautklinik der Städtischen Krankenanstalten Essen, Hufelandstr. 55

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Innere Sekretion

von M. BÜRGER und K. SEIDEL

Die Veröffentlichungen auf dem Gebiete der Inneren Sekretion sind so zahlreich, daß wir uns auch in diesem Jahr auf ein Teilgebiet der Endokrinologie beschränkt haben. Wir wollen den Leser, insbesondere den praktischen Arzt, mit der Literatur über Schilddrüsenhormone, Radiojod-Test der Schilddrüse und deren Einfluß auf die Motorik bekannt machen, wobei notwendigerweise nur ein Ausschnitt der Arbeiten der letzten beiden Jahre gegeben werden kann.

Seit der Einführung der Isotopentechnik, der Elektrophorese und der Papierchromatographie wurden mehrere neue Schilddrüsenhormone entdeckt: das 3,3'-Dijodthyronin und zwei Trijodthyronine (3,3', 5'-Trijodthyronin und 3,5,3'-Trijodthyronin). Unter diesen erwies sich das 3,5,3'-Trijodthyronin als wichtigster hormonaler Wirkstoff, der von *Pitt-Rivers* und *Gros* bzw. *Roche, Lissitzky* und *Michel* isoliert worden ist, und über den wir in früheren Übersichtsreferaten schon berichtet haben. Endres und Stötter haben nun zusammenfassend über **klinische Erfahrungen mit Trijodthyronin** berichtet. Die Behandlung mit Schilddrüsenhormon ist seit der Einführung des Trijodthyronins wegen der niedrigeren Halbwertzeit, der 4—5mal stärkeren Wirkung gegenüber dem Thyroxin und dadurch bedingte geringere Zufuhr von Hormonmengen (Jod) wesentlich gefahrloser geworden. Trijodthyronin kann zur Behandlung folgender Krankheiten optimal angewandt werden: 1. in kleinster Dosierung dort, wo bereits ein Überschuß an Schilddrüsenhormon vorhanden ist (Hyperthyreose), 2. in mittlerer Dosierung bei Krankheiten ohne sicheres Schilddrüsenhormondefizit (Adipositas, Alterskrankheiten, Stoffwechselinsuffizienz) und 3. in höherer Dosierung bei Krankheiten mit sicherem Mangel an Schilddrüsenhormon (Hypothyreose aller Grade, Struma).

Reilly gibt für die **Dosierung** der drei zur Beseitigung hypothyreotischer Störungen wirksamen Medikamente folgende Äquivalenz an: 100 mg Thyreoidea sicca = 0,1 mg Thyroxin = 25—30 γ Trijodthyronin. Es empfiehlt sich überall da, wo man mit einem der beiden älteren Schilddrüsenpräparate bei Hypothyreose keinen Erfolg erzielt, das sogenannte zweite Schilddrüsenhormon zu versuchen. Das gilt besonders für die bisher refraktären Fälle des sogenannten sporadisch-familiären Kretinismus.

Bansi und Olsen berichten über **Trijodthyroessigsäure im Vergleich zum Trijodthyronin.** Das 3,5,3'-Trijodthyronin geht durch Transaminisierung in die Trijodthyrobrenztraubensäure über, aus der durch Dekarboxylierung die Trijodthyroessigsäure (Triac) entsteht. Triac soll möglicherweise der eigentlich an der Zelle wirksame Stoff sein. Demgegenüber führen Verff. an, daß das letzten Endes „wahre Hormon" die wirksamste Substanz einer chemischen Wirkstoffgruppe ist, die der Organismus im Verlauf mehrerer Umwandlungsprozesse aufbaut. Da aber Triac 20—40mal weniger wirksam als Trijodthyronin ist, ist es fraglich, ob Triac überhaupt ein wirksamer Hormonmetabolit sei. In eigenen Untersuchungen haben Verff. nun festgestellt, daß Triac in der Lage ist, den Thyrotropinausstoß aus der Hypophyse zu dämpfen. Damit entspricht das Triac in fast allen Punkten einem schilddrüsenwirksamen Hormon. Allerdings wird der Grundumsatz im Normalbereich und bei manchen Fällen von Myxödem durch Triac nicht beeinflußt. Somit ist Triac zur Behandlung besonders geeignet, wenn der Patient sehr stoffwechselsensibel ist und Wasserstoffwechselstörungen bei Adipösen beeinflußt werden müssen.

In der Arbeit **„Schilddrüse und Wasserhaushalt"** gibt Rodeck einen guten Überblick über dieses schwierige Problem. Beim Gesunden wird der Mineral-Wasserhaushalt im wesentlichen durch das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System gesteuert. Lediglich bei unphysiologischen Belastungen mit Schilddrüsenhormonen und bei krankhafter Über- bzw. Unterproduktion von Schilddrüsenhormonen üben diese Hormone einen gewissen Einfluß aus. Dieser Einfluß beruht auf einer allgemeinen Stoffwechselaktivierung und Steigerung der Peristaltik.

Zur Wirkung von Thyroxin und Trijodthyronin auf die durch antithyreoidale Substanzen aktivierte Schilddrüse geben Heimeier und Kleinsorg an, daß der strumigene Effekt antithyreoidaler Substanzen durch jodhaltige, stoffwechselwirksame Substanzen unterdrückt wird, und zwar in Abhängigkeit von deren Stoffwechselaktivität und nicht von deren Jodgehalt.

Becker und Sudduth berichten über **Schilddrüsenüberfunktion und Schwangerschaft.** Die Häufigkeit dieses Zusammentreffens betrug 1 : 5000. Bei insgesamt 42 Schwangerschaften thyreotoxischer Patientinnen erfolgten 29 termingerechte Geburten mit ausgetragenen Kindern, von denen 3 Kröpfe hatten. 6mal kam es zu Fehlgeburten, 4mal zu Frühgeburten und 3mal zu Totgeburten. Eine Hyperthyreose wird nicht durch eine Schwangerschaft ausgelöst, eine bestehende Hyperthyreose wird durch eine Schwangerschaft kaum beeinflußt. Bei rechtzeitiger Diagnose und Behandlung kann Geburtskomplikationen erfolgreich vorgebeugt werden. Radioaktive Jodpräparate sind bei Schwangerschaft weder zur Diagnose noch zur Behandlung geeignet. Auch sollen keine Thioharnstoffverbindungen gegeben werden, da sie die Plazentaschranke passieren können. Gute Behandlungserfolge werden nach einer kurzdauernden medikamentösen Vorbereitung durch die subtotale Thyreoidektomie erreicht, die zwischen dem 5. und 7. Monat durchgeführt werden soll.

Schwind prüfte bei 35 zyklusgestörten Frauen mit normalem genitalen Tastbefund und nach Ausschluß interner oder innersekretorischer Krankheiten den Grundumsatz, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen **Menstruationsstörungen und Schilddrüse** festzustellen. Dabei ergab sich, daß bei Patientinnen mit Follikel- und Corpus luteum-Persistenz der Grundumsatz um 25% erhöht war, während er bei sekundärer Amenorrhoe hypophysärer Genese normal bis erniedrigt war. Verf. nimmt an, daß bei den Fällen mit erhöhtem Grundumsatz eine sog. Notfallsfunktion unter Beteiligung der Schilddrüse vorliegt.

Carr, Beierwaltes, Raman, Dedson, Tanton, Betts und Stambaugh untersuchten die **Wirkung der mütterlichen Schilddrüsenfunktion auf die Schilddrüsenfunktion und die Entwicklung der Feten.** Von 17 Müttern von Kretins, deren Schilddrüsenfunktionen eingehend auch durch Prüfung der J^{131}-Aufnahmefähigkeit untersucht wurden, hatte nur 1 eine sichere Hypothyreose. 13 Mütter hatten eine normale Schilddrüsenfunktion, bei den anderen waren die Funktionswerte schwankend und nicht eindeutig. Ein sicherer Zusammenhang zwischen der Schilddrüsenfunktion der Mütter und derjenigen der Neugeborenen (Kretins) bestand also nicht. Bei 2 Müttern, die vorher Kretins geboren hatten, wurden während erneuter Schwangerschaften hohe Dosen Thyroxin verabfolgt. Bei den Neugeborenen fand sich zunächst normale Knochenentwicklung, normale J^{131}-Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse und normales serumproteingebundenes Jod. Spätere Prüfungen ließen jedoch bei dem einen Neugeborenen das Fehlen einer Schilddrüse vermuten, während das andere Neugeborene keine Anzeichen von Kretinismus aufwies.

Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen wird von meinem früheren Mitarbeiter E. Klein in einer eingehenden Monographie dargestellt. Nach einleitenden Kapiteln über die Jodstoffwechselforschung, den normalen Jodstoffwechsel und detaillierter Darstellung der Methodik zur Untersuchung des endogenen Jodhaushaltes folgen die Ergebnisse eigener an 1630 Schilddrüsen-Gesunden und -Kranken durchgeführten Untersuchungen, die zeigen, daß einer hypo-, eu- oder hyperthyreoten Stoffwechselsituation durchaus verschiedene Verhältnisse oder Störungen im Jodhaushalt zugrunde liegen können.

In einer monographischen Studie **„Der endemische Kropf"** bezeichnet Milcu als Grundbedingungen für die Kropfbildung: 1. chronischen Hypertonus des Hypothalamus, 2. fortdauernde Sekretion von thyreotropem Hormon (TSH) aus der Hypophyse, 3. Störung der Schilddrüsensekretion und 4. Störung oxydativer Zellprozesse. Es gibt mehrere Organisationsstufen, die gestört sein können, angefangen bei den Zellen, dann im Follikel, im Follikelverband und im Stroma. Vielgestaltigkeit und Diskrepanz histomorphologischen Baues und klinischen Verhaltens bei den verschiedenen Formen führen bis hin zum Krebs.

Klein, Zimmermann und Lins untersuchten **die Schilddrüse bei der endokrinen Ophthalmopathie.** Bei 80 Fällen von endokriner Ophthalmopathie wurden Grundumsatzbestimmungen, Hormon-Jod-Analysen im Blut, 2-Phasen-Studien mit Radiojod, Messungen des peripheren Thyroxinumsatzes und des Verhältnisses von Thyroxin zu Trijodthyronin im Blut durchgeführt sowie die Schwere des Augenbefundes und die Schilddrüsenbeschaffenheit beurteilt. Die einzelnen Befunde müssen im Original nachgelesen werden. Fast alle Patienten hatten einen stark beschleunigten thyreoidalen Jodumsatz. Zwischen der Dysregulation im Jodhaushalt und der Intensität der Augenveränderungen bestanden keine sicheren Zusammenhänge. Die erhobenen Jodstoffwechselbefunde sprechen jedoch dafür, daß bei der endokrinen Ophthalmopathie die Beziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse gestört sind und auch bei der euthyreotischen Form die Schilddrüsenfunktion nicht normal ist. Verff. erörtern die Möglichkeit, daß immunologische, gegen das körpereigene Thyreotropin gerichtete Prozesse in der Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie und der mit ihr einhergehenden Schilddrüsenstörungen eine Rolle spielen könnten.

Galletti und Jolyet fanden einen **Fluoreffekt auf die Schilddrüsenfunktion bei der Thyreotoxikose.** Sie gaben Fluorverbindungen in Dosen von 5—10 mg tgl. 2—4 Monate lang und erreichten bei 10 Kranken mit Thyreotoxikose eine Besserung der klinischen Krankheitserscheinungen (bei 5), eine Erhöhung der Grundumsatzwerte (bei 3) und des Gehaltes an eiweißgebundenem Jod (bei 2) und eine Regulierung der J^{131}-Aufnahmefähigkeit der Schilddrüse. Toxische Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Bei 16 normalen Personen, 18 mit Thyreotoxikose und 10 mit Myxödemen wurden von Kleeman, Epstein, McKay und Taborski der Gesamt- und der ultrafiltrierbare Magnesiumgehalt des Plasmas gemessen. Der mittlere Gesamtmagnesiumgehalt wurde mit 2,13 mg%, der des ultrafiltrierbaren Magnesiums mit 1,58 mg% bestimmt. Bei den Kranken mit Schilddrüsenleiden wurden keine wesentlichen Abweichungen von der Norm festgestellt. **(Der Serum-Magnesiumspiegel bei Schilddrüsenleiden).**

Einhorn und Larsson untersuchten den **Einfluß von TSH auf die Funktion der menschlichen Schilddrüse.** Bei gesunden euthyreoten Erwachsenen wurde das Verhalten der Schilddrüsenfunktion nach einmaliger Verabreichung von TSH mittels Radiojod untersucht. Die Jodspeicherung in der Schilddrüse steigt danach nach einer Latenzzeit von 8—10 Std. an. An dieses Maximum schließt sich ein zunächst steiler, später protrahierter Abfall an, so daß die Ausgangswerte nach 5—8 Tagen wieder erreicht werden. In den folgenden 10 Tagen tritt schließlich eine Unterschreitung dieser Ausgangswerte ein.

Die **Wirkung von Thyreotropin auf die Ausschüttung von Jodid aus der Schilddrüse** überprüften Rosenberg, Athans und Gehar am anästhesierten Hund im arteriellen und venösen Plasma der Schilddrüse. Die Injektion von Thyreotropin führte nicht nur zu einer prompten Ausschüttung von proteingebundenem J^{131}, sondern auch von Jodid^{131}. Die Mofilisierung des Jodids war innerhalb von 30 Min. festzustellen, und es kam zu einer bemerkenswerten Ausschüttung.

An 6 myxödematösen Kranken infolge primärer Schilddrüseninsuffizienz sowie an 2 euthyreoiden Adipösen wurden mittels fortlaufender Kontrolle des bluteiweißgebundenen Jodes, des Grundumsatzes, des Serumcholesterins und der Stickstoffausscheidung in Blut und Harn ein **Vergleich der Stoffwechselwirkungen verschiedener Schilddrüsenextrakte** von Kyle, Canary, Meyer und Pac durchgeführt. Dabei konnte die Annahme einer verlangsamten und protahierten Wirkung der Trockenextrakte eindeutig widerlegt werden. Die Versuchsergebnisse waren bei den einzelnen geprüften Chargen und bei den Trockenextrakten nahezu identisch.

Weitere spezielle Arbeiten, von denen eine Auswahl gebracht wird, befassen sich mit der Behandlung mit Thyroxin und Trijodthyronin und deren Stoffwechseleinfluß. **Die Schilddrüsenfunktion von euthyreoiden Kranken während und nach Trijodthyronin-Behandlung** wurde von Rich untersucht. Infolge der akuten Jodverarmung nach plötzlichem Absetzen der Trijodthyroninbehandlung kommt es zu einer vermehrten Stimulation der Hypophyse via Hypothalamus, so daß verschiedene Schilddrüsenfunktionsteste noch bis zu 3 Wochen nach Absetzen der Behandlung davon beeinflußt wurden.

Der Einfluß von L-Thyroxin auf den Serumlipoprotein- und Cholesterinspiegel wurde von Strisower, Elminger, Gofmann und de Lalla an 13 in Anstaltsverwahrung befindlichen Schizophrenen untersucht. Die Serumlipoproteinkonzentrationen und das Gesamtcholesterin gingen nach einer Periode von 16 Wochen bei wöchentlicher intravenöser Gabe von 6 mg L-Thyroxin deutlich zurück. Das Körpergewicht und der diastolische Blutdruck fielen signifikant ab, die Pulsfrequenz nahm zu.

Die Wirkungen von Adrenalin auf den Thyroxinstoffwechsel: Jodausscheidung nach Zufuhr verschiedener Thyroninderivate wurden von Kallman und Starr untersucht. Adrenalin steigert bei Ratten die Ausscheidung von J^{131} im Harn nach Zufuhr von markiertem L-Thyroxin, D-Thyroxin oder L-Trijodthyronin. Die J^{131}-Ausscheidung mit den Fäzes wird nach Zufuhr der Thyroninderivate durch Adrenalin etwas vermindert.

Fort, Kant, Tounis und Lawrence untersuchten die **Lokalisation von J^{131}-markiertem Trijodthyronin in Hypophyse und Gehirn normaler und thyreoidektomierter männlicher Ratten.** Es zeigte sich, daß Zentralnervensystem und Hypophyse normaler und thyreoidektomierter Ratten Trijodthyronin ebenso zu konzentrieren und zu speichern vermögen wie bei Kaninchen und Meerschweinchen. In der Hypophyse lag das Maximum im Vorderlappen. Es war bei den normalen Ratten etwas geringer als bei thyreoidektomierten Tieren. Im Zentralnervensystem wurden die größten Konzentrationen in der grauen Substanz beobachtet. Normale Ratten konzentrierten hier wesentlich mehr als thyreoidektomierte. Die Tatsache, daß thyreoidektomierte Tiere mehr J^{131}-Trijodthyronin aufnehmen als normale Tiere, läßt vermuten, daß die Thyreoidektomie Änderungen im Gefäßvolumen bewirkt, die eine erhöhte Aufnahme von J^{131}-Trijodthyronin zur Folge haben.

Über Wirkung von Äthernarkose auf die Schilddrüsenfunktion bei Ratten berichtet Oyama. Eine zweistündige Narkose rief keine Veränderungen der Verteilung des J^{131} im Magen-Darm-Trakt, dessen Absorption aus der Bauchhöhle, dessen Nierenexkretion und Serumkonzentration und der Schilddrüsen/Serum-Jodid-Konzentration hervor. Die Jodaufnahme und -sekretion in bzw. durch die Schilddrüse wurde in Äthernarkose gehemmt, der PBJ^{131} entsprechend gesenkt. Die Ätherwirkung auf die Schilddrüse soll TSH-unabhängig sein.

Das Problem der **medikamentösen Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen** wird von Grab und Oberdisse in einer übersichtlichen und umfassenden Monographie dargestellt. Verff. gehen dabei von den Funktionskreisen und der Physiologie der gesunden Schilddrüse und der Pathophysiologie der Schilddrüsenkrankheiten aus, beschreiben die Physiologie und Pathologie des Jodstoffwechsels und seine physiologischen und pathologischen Auswirkungen auf den Organismus. Ausführlich werden dann die möglichen Medikamente, ihre Wirkungsweisen und die allgemeinen Maßnahmen bei der Behandlung der Schilddrüsenkrankheiten besprochen. Ein größeres Kapitel ist aber auch den Untersuchungsmethoden zur Schilddrüsendiagnostik gewidmet.

* * *

Die moderne Schilddrüsendiagnostik stützt sich im wesentlichen auf den Radiojodtest, der heute in den meisten Laboratorien der größeren Kliniken durchgeführt werden kann. Er gilt als der genaueste Test zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Über diesen Test sind sehr viele Arbeiten erschienen, so daß unser Wissen über Faktoren, die den Test beeinflussen können und ohne deren Kenntnis die Ergebnisse schwierig auszuwerten sind, gewachsen ist. Uns erscheint es gerechtfertigt, den praktischen Arzt über Faktoren, die den Radiojodtest beeinflussen, zu orientieren (ref. aus Hartenstein und Kalle: **Wissenswertes über den Radiojodtest der Schilddrüse**). Das Prinzip des Radiojodtestes besteht darin, daß eine winzige Menge des Jodisotops J^{131} (30 Mikrocurie = 0,03 Mikrogramm Jod) in einigen ml Aqua bidest. nüchtern dem Organismus zugeführt werden, um in Verbindung mit dem im Körper bereits vorhandenen nichtradioaktiven Jod dessen Weg zu verfolgen. Nach 1—2 Std. ist das radioaktive Jod aus dem Darm resorbiert. Nach 6 und 24 Std. wird die J^{131}-Speicherung der Schilddrüse mit dem Szintillationszähler gemessen. Feststehende Normwerte für die 6- und 24-Std.-Speicherung gibt es nicht. Die „Normwerte" sind abhängig vom Jodgehalt von Wasser und Luft der betreffenden Gegend (meeresnahe Bewohner haben meist eine stärker mit Jod abgesättigte Schilddrüse als Bewohner von Alpentälern) und sind abhängig von der jeweils vorhandenen Meßapparatur. Jede Klinik muß also ihre eigenen „Normwerte" testen. Weitere Faktoren, die den Radiojodtest beeinflussen, sind: 1. die Ernährung, 2. therapeutische Maßnahmen, 3. diagnostische Maßnahmen und 4. pathologische Zustandsbilder und interne Krankheiten. 3 Tage vor und 2 Tage nach Verabreichung des Testtrunkes sollen jodhaltige Nahrungsmittel gemieden werden, wie z. B. Spinat, Seefischgerichte, jodhaltige Mineralwässer u. a. Einige Wochen vor Durchführung des Radiojodtestes dürfen keine jodhaltigen Medikamente (Kaliumjodid, Jodanstrich der Haut, Multivitaminpräparate, die Jod enthalten), keine thyreostatisch wirksamen Medikamente und Schilddrüsenhormone gegeben werden. Wichtig ist, daß auch andere Medikamente, die mit einer Therapie von Schilddrüsenstörungen gar nichts zu tun haben, gewisse Wirkungen auf die Schilddrüsenfunktion ausüben und damit den Radiojodtest beeinflussen können. Krüskemper hat eine Aufstellung einiger dieser Medikamente veröffentlicht. Zu diesen Medikamenten gehören Antirheumatika, die Pyrazolon oder auch Salizylsäure enthalten (Pyramidon, Novalgin, Irgapyrin, Butazolidin und Kombinationspräparate), Sulfonamide und orale Antidiabetika, PAS und Conteben, ACTH, DOCA und Cortison, Kobalt (Anämietherapie), Progesteron u. a. Nach Untersuchungen von Moon und Turner soll auch das Reserpin über die Hypophyse die Schilddrüsensekretion erheblich reduzieren. Unter den diagnostischen Maßnahmen, die den Radiojodtest beeinflussen, spielen die jodhaltigen Röntgenkontrastmittel eine wesentliche Rolle, aber auch gewisse anionische Farbstoffe, die einen jodverdrängenden Effekt an der Jodproteinbindung haben, wie z. B. das Bromsulfalein (Bromthalein). Ferner findet man erniedrigte Speicherwerte bei Anorexia nervosa, Diabetes mellitus, Thyreoiditis und nach einer Kropfoperation. Erhöhte Testwerte kommen vor bei Phäochromozytom, Nephrosen, Hepatitis epidemica, bei manchen Fällen von Hypogenitalismus masculinus, nach Schilddrüsenresektionen bei Morbus *Basedow*. Trotz dieser vielen störenden Faktoren leistet der Test zweifellos mehr als der Grundumsatz und ist aus der Schilddrüsendiagnostik nicht wegzudenken. Voraussetzung für einen richtigen Testwert ist allerdings das Wissen um die den Radiotest beeinflussenden Faktoren.

Meese und Winkler prüften **die Nierenausscheidung von radioaktivem Jodid als Maßstab der Schilddrüsenfunktion** bei 164 Patienten mit einwandfrei festgestelltem Funktionszustand der Schilddrüse. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß diese Probe nur eine grobe Orientierung des Funktionszustandes der Schilddrüse erlaubt. Mit ziemlicher Sicherheit kann man sagen, daß bei hohem 24-Stunden-Wert keine Überfunktion der Schilddrüse vorliegen wird. Geringere Ausscheidungswerte für Radiojod können neben einer Überfunktion der Schilddrüse aber auch noch andere Ursachen haben, so daß dieser Funktionsprobe als Routinetest nur eine untergeordnete Bedeutung beigemessen werden kann.

Fiala, Policzer, Mike und Balassa berichten **über vergleichende diagnostische Auswertung der Schilddrüsenfunktionsproben** von 750 Patienten mit gestörten Schilddrüsenfunktionen. Nach ihrer Ansicht haben die Bestimmung des Serumeiweißjodes und der Radiojodtest die größte Leistungsfähigkeit. Sie geben etwa 85—90% sichere Ergebnisse. Die diagnostische Brauchbarkeit der Grundumsatzbestimmung liegt bei etwa 70%. Die Bestimmung des Serumcholesterinspiegels hat einen verhältnismäßig geringen Wert.

Über die Bedeutung der Nahrungsaufnahme für die J^{131}-Aufnahme beim Menschen berichten Turell, Littell und Levy. Nach vorangegangener Nahrungsaufnahme und anschließender Durchführung des Radiojodtestes gab es keine Unterschiede in den Ergebnissen des Testes nach 3 und nach 24 Stunden gegenüber einer Kontrollgruppe, bei der der Radiojodtest nüchtern durchgeführt wurde. Damit scheint eine frühere Annahme widerlegt zu sein, daß ein gefüllter Magen eine Resorptionsverzögerung der J^{131}-Aufnahme zur Folge hat.

Carter, Weisenfeld und Wallace prüften die **Wirkung von oral verabreichtem Lipiodol auf die Aufnahme von J^{131} durch die Schilddrüse und die proteingebundene Serumjodkonzentration** bei 5 Kindern im Alter von 6—15 Jahren. Sofort nach der Einnahme von 20 ml Lipiodol war die Aufnahme von J^{131} herabgesetzt und blieb es über den Zeitraum der Beobachtung von 450 Tagen. Damit wurde eindeutig der Beweis erbracht, daß auch das oral verabreichte Lipiodol eine protrahierte Wirkung auf die Schilddrüsenfunktion ausübt.

Der Radiojodtest, die Cholesterinbestimmung und die Blutjoduntersuchungen werden durch Tranquillizer (Promazin, Meprobamate und Reserpin) nicht beeinflußt, wie Newman und Fisch feststellen konnten. Trotzdem vermochten diese Präparate Hyperthyreosen günstig zu beeinflussen, vielleicht über eine Wirkung auf das Zerebrum und insbesondere den Hypothalamus. **(Der Einfluß von Tranquillizern auf den Ausfall von Schilddrüsenfunktionsprüfungen.)**

Über das Auftreten von Schilddrüsenknoten nach Radiojod-Behandlung wegen Hyperthyreose berichten Shelline, Lindsay und Bell. Sie fanden bei 3 von 18 Kranken unter 20 Jahren nach 5—10 Jahren nach der Radiojod-Verabfolgung knotige Strumen. Diese Häufigkeit führt zu der Vermutung, daß es sich dabei um echte Neoplasien handeln könne. Unter 195 Kranken, die zur Zeit der Radiojod-Therapie über 20 Jahre alt waren, traten nur bei 2 Fällen Knoten in der Schilddrüse auf.

Eine große Rolle hat vor Dezennien der Zusammenhang zwischen der Tätigkeit der Schilddrüse und der Muskulatur gespielt.

Schon vor 30 Jahren hat Komerell an der *Morawitz*schen Klinik die **Beziehungen zwischen Schilddrüse und Arbeitsstoffwechsel** studiert, speziell die Ökonomie der Muskelarbeit unter verschiedenen Funktionszuständen der Schilddrüse.

Komerell stellte seinerzeit zusammenfassend fest, daß die früheren Arbeiten über den Einfluß der Schilddrüse übereinstimmend eine verschlechterte Ökonomie der Muskelarbeit unter Thyroxin ergeben haben. Bemerkenswert schien ihm, daß die beobachteten Steigerungen bei den einzelnen Autoren verschieden hohe waren. Die höchsten Steigerungen beobachteten Bothby u. Sandiford am Menschen beim Laufen auf der Tretbahn und Asher u. Curtis an Ratten bei Arbeit an der Lauftrommel. Weit geringer waren die Steigerungen, die Herxheimer u. Kost beim Treppensteigen fanden. Komerell konnte beim Hund bei der Arbeit auf der ansteigenden Tretbahn nach Thyroxindarreichung nur geringe Steigerungen nachweisen und meint, daß die Arbeitsformen von Einfluß auf die Höhe der Veränderungen des Arbeitsstoffwechsels sind. In eigenen Versuchen fand er, daß Thyroxin den Arbeitsstoffwechsel steigert, aber keinen Einfluß auf den Wirkungsgrad der Muskulatur ausübt. Bei seinen Schlußfolgerungen kommt Komerell zu der Überzeugung, daß die Grundumsatzsteigerung einen peripheren Angriffspunkt des Thyroxins annehmen läßt, und daß die Erhöhung des Arbeitsstoffwechsels während der Thyreotoxikose als das Zeichen einer zentral nervösen Alteration anzusehen ist, was etwa dem Tremor an die Seite zu stellen ist. Er weist auf Untersuchungen von Bansi hin, nach denen die Erhöhung des Minutenvolumens auf einen Betrag, der zum Transport der erhöhten O_2-Menge genügen würde, ja nichts anderes bedeutet als eine Erhöhung der Leerbewegung. Die Arbeit der Zelle nimmt unter Thyroxineinwirkung zu. Es wird also eine größere „Lebenstätigkeit" entfaltet, während der biologische Mechanismus der Energiegewinnung durch Thyroxin in keiner Weise berührt wird. Im ganzen gesehen scheinen mir die Resultate von Komerell dafür zu sprechen, daß das Thyroxin zu einem „Trainingsverlust" infolge Zunahme der Leerbewegung führt.

* * *

Schilddrüsenhormone haben einen wesentlichen Einfluß auf die Motorik des Organismus. Jesserer gibt eine Übersicht über **Muskelveränderungen bei Schilddrüsenfunktionsstörungen.** Die bei Schilddrüsenfunktionsstörungen vorkommenden Muskelveränderungen lassen sich in hyperthyreotische und hypothyreotische einteilen. Die Muskulatur reagiert auf eine Schilddrüsenstörung unterschiedlich: Bei Schilddrüsenüberfunktion findet man eine hochgradige Muskelschwäche und einen mehr oder weniger ausgeprägten Muskelschwund, bei Schilddrüsenunterfunktion hingegen myotonische Phänomene, lokale Kontraktionen sowie eine Neigung zur Volumenzunahme der Skelettmuskulatur. Die Behandlung der hyperthyreotischen und der hypothyreotischen Myopathie richtet sich dabei nach dem Schilddrüsengrundleiden.

Eine Beeinflussung der Muskulatur und des Skeletts erfolgt auch durch Sexualhormone, die in der Therapie des praktischen Arztes eine wichtige Rolle spielen. So berichtet Hettinger über **die histologischen und chemischen Veränderungen der Skelettmuskulatur durch Muskeltraining und durch Testosteron.** Er unterzog Hunde auf einer Tretbahn einem Muskeltraining und gab einer anderen Gruppe Hunde 2× wöchentlich intramuskulär Testoviron. Die Versuchsdauer betrug 10 bzw. 20 Wochen. Dann wurden die Tiere getötet und die Muskulatur untersucht. Unter beiden Versuchsbedingungen nahmen Muskelgewicht, Muskelquerschnitt und Kernzahl der Skelettmuskulatur in gleicher Weise und gleicher Intensität zu. Die chemische Analyse ergab eine Zunahme des Muskeleiweißes im gleichen Verhältnis wie die Gewichtszunahme des Muskels, weiterhin eine Zunahme des Aschegehaltes und eine starke Abnahme des prozentualen Fettgehaltes der Muskulatur.

Diese Versuche bestätigen die Annahme Kochakians und Pedersen-Bjergaards, daß es sich bei der von ihnen gefundenen Zunahme des Muskelgewichtes nach Testosterongaben um eine echte Muskelhypertrophie handelt.

Die Wirkung der Sexualhormone auf das Skelettwachstum wurde von Will bei Patientinnen mit fehlender Ovarialfunktion untersucht. Dabei zeigte sich eine erhebliche Verzögerung im Auftreten der Apophysen und im Anschluß der Epiphysen, ein auffallendes Verhalten der Struktur mit einer Substanz- und Mineralarmut, die sich röntgenologisch in einer milchglasartig-verwaschenen oder wabig-weitporigen Struktur äußert, und verschiedenartige Störungen des Wuchses. Diese Untersuchungen von Patientinnen mit fehlender Ovarialfunktion ergeben, daß die Sexualhormone eine ganz spezifische Wirkung auf den Knochenumbau haben und darin auch nicht von anderen Faktoren kompensiert werden können.

Diese Ergebnisse bestätigen die schon bekannte Tatsache, daß Androgene eine ausgezeichnete anabole Wirkung haben, d. h. sie haben einen eiweißsparenden und einer Demineralisation entgegenwirkenden Effekt. Ihre Anwendung empfiehlt sich zur Behebung einer Involutionsosteoporose.

Nach Moldawer ist eine echte Rückbildung einer bestehenden Osteoporose selbst nach langzeitiger Östrogenbehandlung röntgenologisch nicht nachzuweisen ungeachtet der Besserung der klinischen Symptome **(Über die Reversibilität der Osteoporose).** Demgegenüber zeigen Kinder mit ausgeprägter Osteoporose, z. B. im Verlauf eines *Cushing*-Syndroms, eine Knochenneubildung an den Wirbelkanten, das zentral gelegene porotische Knochengewebe bleibt jedoch noch nach vielen Jahren röntgenologisch feststellbar.

Schrifttum: Asher u. Curtis: Biochem. Z., 164 (1925), S. 97; 167 (1926), S. 321. — Bansi, H. W.: Z. klin. Med., 110 (1929), S. 633. — Bansi, H. W. u. Olsen, J. M.: Klin., 54 (1959), S. 2115. — Becker, W. F. u. Sudduth, P. G.: Ann. Surg., 149 (1959), S. 867. — Bothby a. Sandiford: J. Amer. med. Ass., 81 (1923), S. 795. — Carr, E. A. jr., Beierwaltes, W. H., Raman, G., Dedson, V. N., Tanton, J., Betts, J. S. u. Stambaugh, R. A.: J. clin. Endocr., 19 (1959), S. 1. — Carter, A. C., Weisenfeld, Sh. u. Wallace, E. Z.: J. clin. Endocr., 19 (1959), S. 234. — Clayton, R.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 1024. — Einhorn, J. u. Larsson, L.-G.: J. clin. Endocr., 19 (1959), S. 28. — Endres, W. u. Stötter, G.: Medizinische (1959), 41/42, S. 3. — Fiala, E., Policzer, M., Mike, Th. u. Balassa, M.: Endokrinologie, 39 (1960), S. 150. — Fort, D. H., Kantounis, St. u. Lawrence, R.: Endocrinology (Springfield), 64 (1959), S. 977. — Galletti, P.-M. u. Joyet, G.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 1102. — Grab, W. u. Oberdisse, K.: Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen. Stuttgart (1959). — Gross, J. u. Pitt-Rivers, R.: Biochem. J., 53 (1953), S. 645 u. 53 (1953), S. 652; Lancet, 6705 (1952), S. 439 u. 6708 (1952), S. 593. — Gross, J., Pitt-Rivers, R. u. Trotter, W. R.: Lancet 6717 (1952), S. 1044. — Gross, J., Pitt-Rivers, R. u. Thibault, O.: C. r. Soc. biol., 147 (1953), S. 75. — Hartenstein, H. u. Kallee, E.: Med. Welt (1960), 6, S. 1. — Heimeier, M. u. Kleinsorg, H.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 1088. — Herxheimer u. Kost: Z. klin. Med., 110 (1929), S. 37. — Hettinger, Th.: Ärztl. Forsch., 13 (1959), S. 570. — Jesserer, H.: Med. Klin., 56 (1961), S. 1. — Kallman, B. u. Starr, P.: Endocrinology (Springfield), 64 (1959), S. 703. — Kleeman, C. R., Epstein, F. H., McKay, D. u. Taborsky, E.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 1116. — Klein, E.: Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen. Stuttgart (1960); Dtsch. med. Wschr., 85 (1959), S. 2016. — Klein, E., Zimmermann, H. u. Lins, H.: Endokrinologie, 39 (1960), S. 44. — Kochakian, Ch. D.: The Endocr. Soc. Juni (1955), S. 28. — Komerell, B.: Pflügers Arch. ges. Physiol., 227 (1931), S. 1; Arbeitsphysiologie, 1 (1929), S. 586; Dtsch. Arch klin. Med., 171 (1931), S. 308; Arch. exp. Path. Pharmak., 161 (1931), S. 141. — Krüskemper, H. L.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 821. — Kyle, L. H., Canary, J. J., Meyer, R. J. u. Pac, F. P.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 950. — Meese, Th. u. Winkler, C.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1958), S. 1855. — Milcu, St.-M.: Der endemische Kropf. Verlag d. Akad. d. Rumän. Volksrepublik (1958). — Moldawer, M.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 1028. — Moon, R. C. u. Turner, C. W.: Proc. Soc. exp. Biol., 100 (1959), S. 679. — Newman, St. M. C. u. Fisch, V. J. M. C.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 1296. — Oyama, T.: Endocrinology (Springfield), 65 (1959), S. 56. — Pedersen-Bjergaard, K. u. Tonnesen, M.: Acta endocr., 17 (1954), S. 329. — Pitt-Rivers, R.: Thyroid-Gland. Med. Soc. Endocr., 1 (1953), S. 11. — Reilly, W. A.: Symposia on Pediat. Endocr. (1957), S. 849. — Roche, J. u. Michel, R.: Acta endocr. (K'hvn), 17 (1954), S. 385. — Roche, J., Lissitzky, S. u. Michel, R.: C. R. Acad. Sci., 234 (1952), S. 997. — Rodeck, H.: Wien. klin. Wschr., 71 (1959), S. 856. — Rosenberg, I. N., Athans, J. C. u. Behar, A.: Endocrinology (Springfield), 66 (1960), S. 185. — Schwind, H.: Zbl. Gynäk., 81 (1959), S. 90. — Shellaberger, C. J.: Endocrinology (Springfield), 65 (1959), S. 503. — Shelline, G. E., Lindsay, St. u. Bell, H. G.: J. clin. Endocr., 19 (1959), S. 127. — Strisower, B., Elminger, P., Gofmann, J. W. u. de Lalla, O.: J. clin. Endocr., 19 (1959), S. 117. — Turell, D. J., Littell, A. S. u. Levy, R. P.: J. clin. Endocr., 18 (1958), S. 1029. — Will, I.: Zbl. Gynäk., 82 (1960), S. 972.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. Dr. med. Max Bürger und Doz. Dr. med. habil. Kurt Seidel, Med. Univ.-Klinik, Leipzig C 1, Johannisallee 32.

Panorama der ausländischen Medizin

Italien: November—Dezember 1960

Die Anästhesie bei übertragener Schwangerschaft.

C. Bertone, I. Volpi u. L. Aletti (Minerva ginec., 30. November 1960) haben in einer klinisch-experimentellen Arbeit mittels Bestimmung des Sauerstoffgehaltes im Nabelschnurblut von übertragenen Neugeborenen festgestellt, daß bei diesen eine fötale Störung vorliegt. Die Verfasser weisen auf die Tatsache hin, daß zwischen klinischem Bild und Sauerstoffbestimmung eine Übereinstimmung in 90% der Fälle besteht. In 70% der übertragenen pathologischen Schwangerschaften mußte man operative Eingriffe durchführen. Auf Grund der ermittelten experimentellen Daten soll man in der geburtshilflichen Anästhesie folgendermaßen vorgehen: Beim Kaiserschnitt wegen übertragener Schwangerschaft ist eine peridurale Anästhesie günstig, da nur auf diesem Wege eine verminderte Sauerstoffversorgung des Föten vermieden werden kann. Sobald sich eine Verschlimmerung mit der Möglichkeit einer akuten Asphyxie auf Grund verschiedener Ursachen einstellen sollte (Überschreiten der fötalen Anpassung an die Verhältnisse der Hypoxie, Komplikationen während der Entbindung durch Nabelschnurabknickung, Wehenschwäche, Anwendung von verschiedenen pharmakologischen Substanzen zur Einleitung der Geburt usw.), ist es vorteilhaft, eine Narkose mit Cyclopropan und Äther anzuwenden, da in einem solchen Falle der rascheste Weg ohne Zweifel der beste ist.

Betrachtungen über 150 Fälle von Bronchialkarzinom.

A. Torretta u. G. Farinet (Minerva med., 7. November 1960) haben 150 Fälle von Bronchialkarzinom retrospektiv vom klinisch-radiologischen Standpunkt bearbeitet und haben sich dabei speziell auf die Anfangssymptome und auf die zahlreichen und verschiedenartigen röntgenologischen Bilder bezogen.

Das erste und häufigste Symptom ist der Schmerz, dem der blutige Auswurf, der Husten, die Schwäche und Atemnot folgen. Die Zeitspanne, die zwischen Auftreten des ersten Symptoms und der exakten Diagnosestellung vergeht, beträgt durchschnittlich 5 Monate. Die Röntgenbefunde waren vielfältig, ließen sich jedoch alle auf die zwei Hauptformen des Bronchialkarzinoms zurückführen: die zentrale Form (in 75,3% der Fälle) und die periphere Form (in 24,7% der Fälle). Wenn man sich jedoch die Theorie verschiedener Untersucher vor Augen hält, nach der das Bronchialkarzinom fast immer in der Peripherie entsteht und sich zentripetal weiterentwickelt, entsprechend dem Segmentbronchus, von dem es ausgegangen ist, so waren wahrscheinlich viele der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als zentral klassifizierten Bronchialkarzinome ursprünglich periphere Formen.

Nach den Verfassern ist das einzige röntgenologische Zeichen von Wert der periphere Herdschatten, da er ein direkter Hinweis auf eine periphere Neoplasie des Bronchus im Anfangsstadium ist. In vielen Fällen können jedoch solche Initialbefunde des Bronchialkarzinoms leicht mit tuberkulösen Lungenveränderungen verwechselt werden: Unter den 150 bearbeiteten Fällen ist es 16mal vorgekommen. Diese Patienten hatte man auf Grund ihrer klinischen Symptomatologie sowie ihrer Röntgenbefunde anfangs als Träger von tuberkulösen Lungenerkrankungen angesehen und lange Zeit als solche behandelt. Im allgemeinen war der Krankheitsverlauf in diesen Fällen sehr protrahiert. Dies kann davon abhängen, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle um Plattenepithelkarzinome gehandelt hat. Es ist nämlich bekannt, daß diese Formen nicht nur die häufigsten sind, sondern auch einen sehr langsamen Verlauf aufweisen. Bei diesen Patienten vergingen im allgemeinen 7 Monate zwischen Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen und Diagnosestellung, also länger als die betreffende Zeitspanne bei den untersuchten Fällen war.

Auf Grund dieser Ergebnisse hat man also in zweifelhaften Fällen, bei denen neben einer spezifischen Lungenaffektion (Tuberkulom, noduläre Spitzentuberkulose) auch eine periphere Neoplasie in Frage kommt, chirurgisch einzugreifen, insbesondere wenn die tuberkulostatische Behandlung nicht in kurzer Zeit zu einem Rückgang der Lungenaffektion geführt hat.

Funktionelle Wiederherstellung bei geimpften Poliomyelitiskranken.

D. Piantoni u. C. Carbone (Orizzonti della Ortopedia odierna e della Riabilitazione [1960], Nr. 4) berichten über 66 Fälle, die sich mit poliomyelitischen Restlähmungen vorgestellt haben und zur Rehabilitationsbehandlung kamen. Die Beobachtung der funktionellen Wiederherstellung, die im Zeitraum von 8 Monaten eintrat, läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß die mit einer einzigen Impfung vorbehandelten Patienten nicht besser abschnitten als die nichtgeimpften. Zu einem anderen Ergebnis kam man bei der Beobachtung der anderen beiden Gruppen, die mit zwei bzw. drei Polio-Impfungen vorbehandelt waren. Bei den Patienten, die zwei Impfungen bekommen hatten, kam es rascher zur Wiederherstellung. Besonders deutlich war der Effekt der Impfung in der dritten Gruppe, in der es überhaupt keine Fälle mit negativem Verlauf gab und bei der die funktionelle Wiederherstellung in der überwiegenden Mehrzahl gut oder vollständig war.

Die Verfasser sind daher der Ansicht, daß die Poliomyelitis-Schutzimpfung nicht nur in der Prophylaxe, sondern auch bei der funktionellen Wiederherstellung der Betroffenen sehr wertvolle Dienste erweist.

Hämagglutination bei Fällen von Virushepatitis durch einen Speichelfaktor.

F. Coraggio u. Mitarb. (Rif. med., 17. Dezember 1960) berichten über Beobachtungen, die sie an 15 Patienten mit Virushepatitis über den Speichelfaktor machten, der zur Hämagglutination nach *Jungeblut* führt. Es wird dabei hervorgehoben, daß im Speichel aller Patienten mit Virushepatitis ein Faktor gefunden wurde, der zur Agglutination der Erythrozyten der Gruppe 0-rh führt. Die Agglutination ist am stärksten im akuten Krankheitsstadium und nimmt dann im Verlauf der Krankheit ab; im Speichel vom Gesunden und vom Patienten mit chronischer Hepatitis ließ sich dieser Faktor nicht nachweisen.

Nach den Beobachtungen der Verfasser bestehen keine Parallelen zwischen dem Verhalten des agglutinierenden Faktors im Speichel und der Höhe der Serumtransaminasen, nachdem eine Vermehrung dieser letzteren mit und auch ohne Anwesenheit dieses Speichelfaktors vorkommt.

Auf Grund dieser Untersuchungen kommen die Verfasser zum Schluß, daß man an Hand der Virushepatitis die Möglichkeit hat, die Anwesenheit eines hämagglutinierenden Speichelfaktors nachzuweisen; dieser hat die Natur eines Enzyms und wurde auch bei anderen Viruserkrankungen nachgewiesen. Wenn diese Probe auch in weiteren Untersuchungen bei Krankheiten positiv ausfällt, die an dieselbe Ätiologie gebunden sind, könnte sie einen diagnostischen Test in solchen Fällen darstellen, in denen die Virusgenese zwar angenommen, aber noch nicht mit Sicherheit bestätigt werden konnte.

Tödlich verlaufende Dermato-Mukositis durch Infektion mit ABC-Virus.

A. F. Finzi (Minerva dermat., Dezember 1960) beschreibt den Fall einer 49j. Frau, die an einer Dermato-Mukositis viraler Ätiologie gestorben ist. Bei Krankenhausaufnahme zeigte die Patientin zahlreiche Bläschen an der Mundschleimhaut und auf der Zunge, die vielfach eine zentrale Einziehung hatten und mit fibrinösem Exsudat bedeckt und einem roten Hof umgeben waren. Ähnliche Effloreszenzen fanden sich an den Labien, wo sie aus-

gedehnter und mit blutigen Krusten bedeckt waren. Trotz der reichlichen Anwendung von Breitbandantibiotika, Xenalamin, Kortikosteroiden, Gammaglobulin und zahlreichen Bluttransfusionen ist die Patientin nach 3 Monaten gestorben. Der Verfasser konnte aus dem Blut, aus dem Liquor und der Bläschenflüssigkeit ein Agens isolieren, das auf die in der virologischen Laboratoriumsdiagnostik verwandten Zellkulturen eine pathogene Wirkung hatte (Hela KB). Dieses Agens blieb in allen 14 Passagen wirksam und konnte bei der Typisierung der Gruppe der ABC-Viren eingeordnet werden.

Buchbesprechungen

Hedi Fritz-Niggli: **Strahlenbiologie, Grundlagen und Ergebnisse.** 379 S., 168 teils mehrfarb. Abb. in 301 Einzeldarst., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959, Preis: Gzln. DM 65,—.

Die Verfasserin hat sich die Aufgabe gestellt, in 12 Kapiteln einen lückenlosen Überblick über den heutigen Stand der Erkenntnisse auf dem Gebiet der Strahlenbiologie zu geben. Nach einer kurzen Besprechung der physikalischen Grundlagen der Strahlenbiologie folgen Kapitel über die Strahlenchemie und Strahlenbiochemie. Besonders ausführlich werden die Fragen der genetischen Strahlenwirkungen behandelt. Ein weiterer Abschnitt befaßt sich mit den Wirkungen der Strahlung auf die Zelle und Zellformation. Dann folgen Abschnitte über die Wirkung der Strahlen auf Embryo, Fötus und junge Lebewesen, über Regenerationsvorgänge, Krebsentstehung, Strahlenpathologie und Strahlentod, über die sogenannte Strahlenkrankheit sowie über die Prophylaxe und Therapie der Strahlenschäden. Den Schluß bildet ein Kapitel über die Deutung des Wirkungsmechanismus der Strahlen auf den Lebenden. Ein sehr ausführliches Schrifttums- und Sachverzeichnis ist am Ende des Buches aufgeführt.

Jeder, der sich der Mühe unterzieht, den Text des Buches, der durch zahlreiche Abbildungen, Kurven und Schemata ergänzt wurde, aufmerksam durchzuarbeiten, wird erkennen, in welch großem Umfang in der Strahlenbiologie in den letzten Jahren experimentell gearbeitet wurde, um die Wirkungen der ionisierenden Strahlen erklären zu können. Dieses Buch ist wohl die modernste zusammenfassende Darstellung im deutschsprachigen Schrifttum. Es dürfte sich in dieser Form nicht nur für denjenigen eignen, der sich wissenschaftlich mit diesem Gebiet beschäftigt, sondern es sollte auch dem Kreis wärmstens zum Studium und als Nachschlagewerk empfohlen werden, der sich in irgendeiner Form praktisch oder theoretisch mit der Anwendung ionisierender Strahlen zu befassen hat oder glaubt, sich befassen zu müssen.

Priv.-Doz. Dr. med. *Friedrich-Ernst Stieve*, München

Schriftenreihe der ärztlichen Fortbildung. Herausg.: H. Redetzky/H. Thiele. **Physikalische Therapie und Balneologie.** Erschienen im VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin C 2, Neue Grünstraße 18. 1. Aufl., 1959, 387 S., 102 Abb., Format 17×24 cm. Preis: brosch. DM 32,50.

Das vorliegende Buch ist eine Zusammenstellung der Vorträge des im September 1957 durchgeführten Fortbildungslehrgangs für Physikalische Therapie und Balneologie in Leipzig (unter der Leitung von *A. Kukowka*). Es handelt sich also nicht um ein Lehrbuch, sondern es dient entsprechend der Absicht der Herausgeber dazu, den praktisch tätigen Arzt über den neuesten Stand der Kenntnisse auf diesem Spezialgebiet zu informieren unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Altbewährtem. Nach einer Einführung von M. Bürger, die sich mit dem Problem der Biomorphose befaßt und besonders auf die Biomorphose des Kreislaufsystems eingeht, nachdem die physikalische Therapie vorwiegend am Kreislaufsystem, vor allem aber an den Kapillaren, angreift, werden folgende Kapitel unter dem Gesichtspunkt der Physikalischen Therapie und Balneologie abgehandelt: Rheumaprobleme, Asthma bronchiale, Herz-Gefäß-Leiden, Leber- und Gallenleiden, Frauenleiden, Hautleiden, Nervenleiden, stomatologische Probleme, Fokusprobleme. Es folgen Kapitel über Elektrotherapie, Massage und Bewegungstherapie, Aerosolprobleme, Hydrotherapie, Bioklimatologie sowie spezielle Abhandlungen aus dem Gebiet der Balneologie und Physikalischen Therapie.

Die zusammengestellten Arbeiten sind nicht nur für Spezialisten auf dem Gebiet der Physikalischen Medizin, sondern für die Vertreter aller Fachrichtungen von Interesse. Es ergibt sich, wie wichtig die Anwendung der Physikalischen Medizin für alle Disziplinen der Medizin ist, und es wird deutlich, welcher Wert in Ostdeutschland und in den anderen östlichen Ländern auf die Physikalische Medizin gelegt wird.

Priv.-Doz. Dr. med. *H. W. Pabst*, München

O. Fresen, H. Begemann und H. Merker: **Zur Begutachtung der Blutkrankheiten.** 142 S., 16 Abb. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959. Preis: Kart. DM 19,50.

Die vorliegende Monographie ist zugleich Heft 70 der sozialmedizinischen Schriftenreihe „Arbeit und Gesundheit" aus dem Gebiete des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung. Im ersten Teil stellt Fresen in seinem Beitrag „Zur nosologischen Bestimmung der Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe" die für die Begutachtung wesentlichen Grundlagen der Blutkrankheiten vom Standpunkt des Pathologen dar. Die Kliniker Begemann und Merker bringen mit ihrem Beitrag „Blutkrankheiten als Schädigungsfolge" die Ergebnisse ihrer katamnestischen Studien an Kriegsbeschädigten, wobei die Literatur berücksichtigt wird. Die kritische Abwägung anlagebedingter und peristatischer Faktoren ist gut gelungen. In einer neuen Auflage würde man sich ein für ein Begutachtungsbuch notwendig erscheinendes Sachverzeichnis wünschen. Das Buch stellt eine wichtige Hilfe für alle gutachtlich tätigen Ärzte dar.

Prof. Dr. med. *W. Stich*, München

L. A. Rosa: **L'espressione dei sentimenti nelle opere d'arte e nel vivo** — Der mimische Ausdruck bei Kunstwerken und im Leben. 370 S., zahlr. Abb., Verlag Minerva Medica, 1959. Preis: Kunstleder Lire 6500,—.

Nach einem kurzen historischen Überblick bringt Verf. im ersten Kapitel eine anatomische Beschreibung der mimischen Muskeln, die durch eine Reihe einfacher Zeichnungen erläutert wird. In den folgenden Kapiteln wird jeweils ein bestimmtes Gefühl, eine Gestimmtheit oder eine Strebung kurz charakterisiert und der zugehörige mimische Ausdruck beschrieben. Zur Veranschaulichung werden in ganzseitigen Abbildungen Ausschnitte aus bedeutenden Kunstwerken reproduziert. Auch Strichzeichnungen sind beigegeben, welche den Ausdruck sehr prägnant festhalten. Die Kapitel tragen Überschiften wie Gemütsruhe, Aufmerksamkeit, Überlegung, Schmerz, Wut, Zorn, Drohung, Vergnügungen, Lachen, Staunen, Stupor, Bewunderung, Furcht, Angst, Schrecken usw. Die reproduzierten Kunstwerke reichen von antiken Skulpturen bis zum Holzfäller Hodlers, doch stehen Renaissance und Barock im Vordergrund. Die „moderne" Kunst fehlt verständlicherweise. Die theoretischen Analysen sind mehr deskriptiv als in der deutschen Ausdruckspsychologie. Einer Auseinandersetzung etwa mit *Philipp Lerschs* „Gesicht und Seele" geht Verf. aus dem Wege. Im übrigen wird das Werk jedoch durch seine ausgezeichneten und instruktiven Abbildungen mit Recht einen weiten Leserkreis ansprechen.

Prof. Dr. med. *T. von Lanz*, München

KONGRESSE UND VEREINE

Ärztlicher Verein München

Sitzung vom 9. Dezember 1960

L. Heilmeyer, Freiburg i. Br.: **Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei Anämien.** Erscheint ausführlich in Nr. 15, S. 789 bis 793 und Nr. 16, S. 862—865.

Aussprache: W. Stich: Zunächst möchte ich Herrn Prof. *Heilmeyer* und Herrn Dr. *Clotten* zu ihren interessanten Untersuchungsergebnissen über den Porphyrin- und Eisenstoffwechsel bei Anämien herzlich gratulieren. Ich bin der Auffassung, daß die Entdeckung und die Einführung des Begriffes der sideroachrestischen Anämien sehr wertvoll war. Die mangelhafte Ausscheidung von Protoporphyrin im Harn dürfte wohl darauf zurückzuführen sein, daß Protoporphyrin vorwiegend via Leber über die Galle in den Darm ausgeschieden wird. In fraglichen Fällen sollten daher entsprechende Porphyrinanalysen in den Fäzes ausgeführt werden. Frühere eigene Untersuchungen hatten ergeben, daß das Protoporphyrin und weniger das Koproporphyrin an bestimmte Plasmaproteine gebunden wird, während Uroporphyrin als Aktacarboxylporphyrin in der wäßrigen Phase des Plasma gelöst bleibt und daher wohl harnfähig ist. Von Interesse ist die Verminderung der δ-Aminolaevulinsäure im Harn bei Eisenmangelanämien. Es wäre möglich, daß sich der Eisenmangel auf die Biosynthese bestimmter Enzyme im Sinne einer Verminderung auswirkt. Experimentell wurde nachgewiesen, daß Eisen zur Biosynthese bestimmter nicht eisenhaltiger Enzyme als Katalysator notwendig ist. Die Verminderung der δ-Aminolaevulinsäure-Dehydrase konnte bei Eisenmangel neuerdings nachgewiesen werden. Bei der Beurteilung der einzelnen Störungen des Porphyrinstoffwechsels bei sideroachrestischen Anämien ist zu fragen, ob es sich um primäre, sekundäre, tertiäre usw. Störungen handelt. Eine primäre Störung liegt sicher bei der Bleianämie und Bleivergiftung vor. Wir konnten neuerdings bei 15 Fällen von Bleivergiftung und bei Untersuchungen an 140 exponierten Bleiarbeitern nachweisen, daß die δ-Aminolaevulinazidurie das feinste biochemische Zeichen der Bleiintoxikation darstellt. In manchen Fällen werden exzessive Mengen von δ-Aminolaevulinsäure im Harn ausgeschieden (bis zu 150 000 γ/die). Zugrunde liegt wohl ein toxischer Stoffwechselblock der Biosynthese des Hämoglobins, genauer gesagt der prosthetischen Gruppe Häm. Die SH-gruppenhaltige δ-Aminolaevulinsäure-Dehydrase wird wohl durch Blei toxisch gehemmt, so daß es zu einem Anstau von δ-Aminolaevulinsäure kommt, welche schließlich im Harn ausgeschieden wird. Daneben spielt die Ausscheidung von Koproporphyrin III und die Hemmung der Ferrochelatase mit Auftreten einer Hyperprotoporphyrinämie und Hypersiderämie eine untergeordnete Rolle. Sicher liegt auch bei der erythropoetischen Porphyrie (kongenitale Porphyrie, Porphyrozytose) eine primäre Störung der Porphyrinbiosynthese im Erythrozyten vor. Diese wird in Zusammenhang mit einem Mangel an Porphobilinogen-Isomerase gebracht.

Das Studium des Porphyrinstoffwechsels bei Anämien zeigt besonders schön, wie viele Störungsmöglichkeiten hier bestehen und welche Möglichkeiten die biochemische Analyse menschlicher Krankheiten besitzt.

G. Ruhenstroth: Die bisherigen Untersuchungen von genetisch bedingten Besonderheiten und von Stoffwechselstörungen des Erythrozyten haben sich hauptsächlich mit dem Erythrozyteninhalt beschäftigt; zu einer parallelen Untersuchung der Zellmembran fehlten dagegen meist die geeigneten Methoden. Wir konnten vor kurzem mit Hilfe der Zellelektrophorese zeigen, daß die Erythrozyten von Neugeborenen nicht nur ein besonderes Hämoglobin enthalten, sondern auch in der Außenwand ihrer Membranen Strukturelemente besitzen, die den Erwachsenen-Erythrozyten fehlen. Es erscheint mir aussichtsreich, auch bei genetisch bedingten Stoffwechselstörungen zu untersuchen, ob sich diese neben ihrer Wirkung auf den Erythrozyteninhalt nicht auch auf Strukturelemente der Membran auswirken; die Zellelektrophorese dürfte hierfür eine geeignete Methode darstellen.

H. Erhart: Bei der üblicherweise zur Erkennung eines Vitamin B_6-Mangels gebrauchten oralen Tryptophanbelastung mit anschließender Bestimmung der Xanthurensäure-Ausscheidung im Urin fiel bei Leukämiekranken, insbesondere bei chronisch-myeloischer Leukämie auf, daß d,1-Tryptophan zu einer Reihe von Stoffwechselprodukten abgebaut wird, die üblicherweise beim Menschen in geringer Konzentration oder überhaupt nicht auftreten. Es handelt sich dabei vor allem um Kynurenin, 3-Hydroxy-kynurenin und konjugierte Derivate dieser Verbindungen, die nach neueren Untersuchungen als Zwischenprodukte der Biosynthese von Nikotinsäure aus Tryptophan anzusehen sind. Durch Öffnung des Indolringes im Tryptophan entsteht Kynurenin, das fermentativ durch Kynureninase zu Anthranilsäure und Alanin aufgespalten wird. Dieses Ferment spaltet jedoch auch andere alpha-amino-γ-Ketosäuren des Tryptophanstoffwechsels wie das durch Oxydation aus Kynurenin gebildete 3-Hydroxy-kynurenin zu 3-Hydroxyanthranilsäure und Alanin. Nach unseren Untersuchungen entfaltet die in kleinsten Mengen physiologisch beim Menschen auftretende 3-Hydroxyanthranilsäure im Tierexperiment eine leukämogene Wirkung. Die tierischen Erkrankungen wiesen dabei klinische und hämatologische Bilder auf, wie sie auch bei myeloischer Leukämie des Menschen bekannt sind.

Wir nehmen deshalb an, daß Beziehungen von endogenen, körpereigenen zu leukämogenen Verbindungen möglich sind und damit neue ätiologische Gesichtspunkte der menschlichen Leukämie erbracht werden könnten. *(Selbstberichte)*

KLEINE MITTEILUNGEN

Mord wäre sparsamer Krankenkasse billiger gekommen

(Urteil des Bundesgerichtshofes vom 7. 11. 1960 [VII ZR 82/59])

Ein Mann, der nachts nach Hause ging, hörte plötzlich aus einem Ruinengrundstück Hilferufe. Er ging der Sache sofort nach und sah im Schein seiner Taschenlampe eine verletzte Frau am Boden liegen. Bevor er ihr helfen konnte, schlug ihn ein Geisteskranker mit einem Hammer nieder. Er blieb zunächst bewußtlos liegen. Nachdem er wieder zu sich gekommen war, schleppte er sich auf die Straße. Dort machte er Passanten auf die verletzte Frau aufmerksam.

Für seine bei der Hilfeleistung entstandenen Schäden, vor allem für seinen Verdienstausfall, machte er die Krankenkasse verantwortlich, die für die verletzte Frau aufzukommen hatte. Er habe für die Krankenkasse als „Geschäftsführer ohne Auftrag" gehandelt, machte er bei Gericht geltend.

Die Krankenkasse hielt ihm überraschenderweise entgegen, er habe gar nicht in ihrem Interesse gehandelt. Hätte er sich nämlich nicht um die Hilferufe der Frau gekümmert, dann wäre sie von dem Geisteskranken umgebracht worden. Dann aber wären der Krankenkasse weit geringere Aufwendungen entstanden als bei der bloßen Verletzung der Frau.

Der Bundesgerichtshof hat diesen Einwand der Krankenkasse in seiner vornehmen Art nur als „erstaunlich" und „unerheblich" bezeichnet.

Seine Grundsatzentscheidung lautet: Wer tätig wird, um einen verletzten Krankenversicherten der notwendigen ärztlichen Behandlung zuzuführen, und dabei selbst Gesundheitsschäden erleidet, kann als Geschäftsführer ohne Auftrag von der Krankenkasse des Verletzten Ersatz des ihm entstandenen Schadens verlangen. *gri*

Tagesgeschichtliche Notizen

— Das Schwergewicht der Arbeit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 1960 lag auf dem Gebiet der Bekämpfung von Hunger und ansteckenden Krankheiten. Gemeinsam mit anderen UN-Organisationen und dem Internationalen Roten Kreuz war sie bemüht, der Not am Kongo zu steuern; ein Ausbildungsprogramm für eingeborene Ärzte und medizinisches Hilfspersonal liegt bereits vor.

Das Problem einer ausreichenden Versorgung von Kindern und Jugendlichen in Entwicklungsländern mit billiger eiweißreicher Nahrung ist seiner Lösung ein gutes Stück näher gekommen, nachdem in Guatemala das für Mittelamerika und Panama zuständige Institut für Ernährung eine schmackhafte Mischnahrung aus Pflanzenproteinen entwickeln konnte; in Nigeria und Uganda sind solche Pflanzeneiweißmischungen und Magermilch bereits sehr beliebt.

Sehr viele der 70 Länder und Territorien, die an der Ausrottung der Malaria systematisch mitarbeiten, profitierten von den durch die WHO eingeleiteten Maßnahmen. Die Bekämpfung von Trachom und anderen übertragbaren Krankheiten sowie die Verbesserung der hygienischen Verhältnisse und der Trinkwasserversorgung — beispielsweise in Peru, Kuba, Ghana, Madagaskar — gehörten 1960 zu den Hauptaufgaben der WHO. Sie vergab über 1000 Stipendien und schickte außerdem nach 45 Ländern 163 Krankenschwestern, die dort als Beraterinnen und Leiterinnen von Kursen in die Ausbildung von Schwestern und Hebammen eingeschaltet wurden. AD/DMI

— Als Norm für die ärztliche Versorgung der Bevölkerung in einer modernen Gesellschaft halten die Sachverständigen der WHO folgende Verhältniszahlen für optimal: 1 Arzt für rund 1000 Einwohner; dabei soll der Anteil der nicht spezialisierten Praktiker 67%, der Chirurgen 10%, der Ohren- und Augenärzte 6,8%, der Frauenärzte 5%, der Internisten und Pädiater je 3,3%, der Röntgenologen 1,7%, der Neurologen 1,5%, der Orthopäden und Dermatologen je 1% betragen (Zahnärzte und Fachärzte für Mundkrankheiten sollten zusammen ebenfalls in einem Verhältnis 1:1000 vorhanden sein).

— „Alle Macht den Ärzten" dachten offenbar die Wahlmänner der Zwergrepublik San Marino: Der Große Rat wählte die Chirurgen *Federico Micheloni*, einen demokratischen Sozialisten, und *Gian Carlo Ghironzi* von der Christlich-demokratischen Partei vom 1. April an für ein halbes Jahr zum neuen Kapitän-Regenten. (San Marino hat zwar nur 13 000 Einwohner, aber bei einer auf sechs Monate begrenzten Regenten-Amtszeit mehr Ex-Staatschefs als irgendein anderes Land der Erde.)

— Etwa 20 000 Freiwillige für einen Weltraumflug haben sich nach Angaben der Britischen Interplanetarischen Gesellschaft bisher aus verschiedenen Ländern gemeldet. „Vielen schien es gleichgültig zu sein, ob sie zur Erde zurückkommen", erklärte der Sekretär der Gesellschaft. Mit 15 000 Pfund will sich ein Engländer am Bau einer Weltraumrakete beteiligen, wenn seine Asche in den Weltraum befördert wird.

Geburtstage: 80.: Prof. Dr. med. Sigmund Weil, em. o. Prof. für Orthopädie in Heidelberg, am 20. April 1961. — **75.:** Prof Dr. med. Georg Haas, em. o. Prof. für Innere Medizin in Gießen, am 24. April 1961. — **70.:** Der Ordinarius für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde in Erlangen, Prof. Dr. med. Josef Beck, am 26. April 1961.

Hochschulnachrichten: Frankfurt: Prof. Dr. med. Rolf Ortmann (Anatomie) wurde zum o. Prof. (persönl. Ordinarius) ernannt. — Dr. med. Karl Ludwig Radenbach (Innere Medizin) wurde zum apl. Prof. ernannt. — Priv.-Doz. für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Dr. med. Werner Ristow, wurde von der Univ. Rostock umhabilitiert. — Prof. Dr. med. Walter Sandritter hat einen Ruf auf den o. Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie an der Univ. Gießen erhalten.

Gießen: Dr. med. Manfred Pflanz, wiss. Assistent an der Medizinischen Poliklinik, wurde die Venia legendi für Innere Medizin und Psychosomatische Medizin erteilt. — Prof. Dr. med. Richard Kraemer, Chefarzt der Versorgungsärztlichen Untersuchungsstelle Rheinland-Pfalz in Mainz, hat sich an die Universität Mainz umhabilitiert. — Priv.-Doz. Dr. med. Horst Zimmermann, wiss. Assistent am Pathologischen Institut, hat sich an die Univ. Frankfurt/M. umhabilitiert.

Hamburg: Die Venia legendi erhielten: Dr. med. Gebhard Koch für Virologie und Genetik, Dr. med. Hanshorst Löhr, der von der Med. Akademie in Düsseldorf umhabilitiert wurde, für Röntgenologie und Strahlenheilkunde, und Dr. med. Walter Schmidt für Anatomie. — Der Priv.-Doz. für Urologie, Dr. med. P. Bischoff, wurde zum Mitglied der Argentinischen Akademie der Wissenschaften in Buenos Aires gewählt.

Heidelberg: Dem wissenschaftlichen Assistenten am Institut für Allgemeine Klinische Medizin, Dr. med. Walter Bräutigam, wurde die Venia legendi für Psychiatrie und Neurologie erteilt. — Der wissenschaftliche Assistent an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik, Dr. med., Dr. phil. Heinz Häfner, erhielt die Venia legendi für Psychiatrie und Neurologie.

Homburg/Saar: Prof. Dr. med. J. von Boros, o. Prof. für Innere Medizin, und Prof. Dr. med. H. Franken, o. Prof. für Geburtshilfe und Gynäkologie, wurden emeritiert.

Kiel: Doz. Dr. med. Volker Becker wurde in der Sitzung des Rates der Royal Society of Medicine, London, zum „Affiliate Member" gewählt.

Köln: Der Priv.-Doz. für Sportmedizin Dr. med. Wildor Hollmann erhielt den *Carl-Diem*-Preis für seine Arbeit „Die Höchst- und Dauerleistungsfähigkeit des Sportlers unter besonderer Berücksichtigung des kardiopulmonalen Systems".

Münster: Prof. Dr. med. J. Wüstenberg, apl. Prof. für Hygiene und Bakteriologie, hat einen Ruf auf den o. Lehrstuhl für Hygiene an der Univ. Mainz erhalten. — Der Priv.-Doz. für Geburtshilfe und Frauenheilkunde Dr. med. P. Stüper wurde mit der Leitung der Gynäkologischen Abteilung des Clemens-Hospitals in Münster beauftragt.

Tübingen: Dr. med. H.-J. Bark, Doz. für Anästhesie, wurde auf dem Weltkongreß für Anästhesie in Toronto zum Vizepräsidenten der Weltvereinigung der Narkoseärzte gewählt. — Für seine Verdienste beim Aufbau der Medizinischen Fakultät Ahwaz im Iran ist dem Ordinarius für Tropenmedizin, Prof. Dr. med. Ludolph Fischer, der persische Dankbarkeitsorden Erster Klasse verliehen worden. — Der apl. Prof. für Dermatologie und Oberarzt der Univ.-Hautklinik, Dr. med. Günter Korting, hat einen Ruf auf das Ordinariat für Dermatologie und Venerologie in Mainz erhalten. — Zum künftigen Leiter der Gynäkologischen und Geburtshilflichen Abteilung am neuen Städt. Krankenhaus in Landshut wurde Priv.-Doz. Oberarzt Dr. med. Horst Spechter berufen.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.– einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung 6 Wochen vor Beginn eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastr 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 85 23 33. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79; Fernschreiber: 05/22398 lehmannvlg mchn. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 84; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstr. 39–41.